t. 47 tal - ths 62349

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1913

# THÈSE

N° 206

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

# DU TRAITEMENT

# de la Chorée de Sydenham

## par le Salvarsan et le Néosalvarsan

PAR

**Jean TALENT**

Né à Fayence (Var), le 14 Septembre 1888

*Président :* M. PIERRE MARIE, PROFESSEUR.

PARIS
IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE
**OLLIER-HENRY**
26, Rue Monsieur-le-Prince, 26. — PARIS (VI^e Ar^t).
1913

# THÈSE

## POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1913

# THÈSE

206

POUR

## LE DOCTORAT EN MÉDECINE

# DU TRAITEMENT de la Chorée de Sydenham par le Salvarsan et le Néosalvarsan

PAR

**Jean TALENT**

Né à Fayence (Var), le 14 Septembre 1888

*Président :* M. Pierre MARIE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE
**OLLIER-HENRY**
26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, — PARIS (VI^e^ Ar^t^).

1913

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

| | |
|---|---|
| **Doyen** | M. LANDOUZY |
| **Professeurs** | MM. |
| Anatomie | NICOLAS |
| Physiologie | Ch. RICHET |
| Physique médicale | WEISS |
| Chimie organique et Chimie minérale | DESGREZ. |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale | BLANCHARD |
| Pathologie et Thérapeutique générales | ACHARD |
| Pathologie médicale | WIDAL<br>TEISSIER |
| Pathologie chirurgicale | LEJARS. |
| Anatomie pathologique | Pierre MARIE. |
| Histologie | PRENANT |
| Opérations et appareils | HARTMANN |
| Pharmacologie et matière médicale | POUCHET |
| Thérapeutique | MARFAN |
| Hygiène | CHANTEMESSE |
| Médecine légale | THOINOT |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | LETULLE |
| Pathologie expérimentale et comparée | ROGER |
| Clinique médicale | CHAUFFARD<br>DEBOVE<br>GILBERT<br>LANDOUZY |
| Maladies des enfants | HUTINEL |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | Gilbert BALLET |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GAUCHER |
| Clinique des maladies du système nerveux | DEJERINE |
| Clinique chirurgicale | Pierre DELBET<br>QUENU<br>RECLUS<br>X... |
| Clinique ophtalmologique | DE LAPERSONNE |
| Clinique des maladies des voies urinaires | LEGUEU |
| Clinique d'accouchements | BAR<br>PINARD<br>RIBEMONT DESSAIGNE |
| Clinique gynécologique | POZZI |
| Clinique chirurgicale infantile | KIRMISSON |
| Clinique thérapeutique | A. ROBIN |

## Agrégés en exercice

| MM. | | | |
|---|---|---|---|
| BALTHAZARD | DUVAL Pierre | LENORMANT | PROUST |
| BERNARD | GOUGEROT | LEQUEUX | RATHERY |
| BRANCA | GREGOIRE | LERI. | RETTERER |
| BRINDEAU | GUENIOT | LŒPER | RICHAUD |
| BROCA André | GUILLAIN | MACAIGNE | ROUSSY |
| BRUMPT | JEANNIN | MAILLARD | ROUVIÈRE |
| CAMUS | JOUSSET André | MORESTIN | SCHWARTZ |
| CARNOT | LABBÉ Marcel | MULON | SICARD |
| CASTAIGNE | LANGLOIS | NICLOUX | TERRIEN |
| CHEVASSU | LAIGNEL-LAVASTINE. | NOBECOURT | TIFFENEAU |
| CLAUDE | LECENE | OKINCZYC | ZIMMERN |
| COUVELAIRE | | OMBREDANNE | |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE LE Dr TALENT

*Mon premier Maître toujours regretté*
*dont l'exemple restera mon meilleur guide dans la vie.*

A MA MERE ET A MA GRAND'MERE

*Témoignage de ma profonde affection*
*et de mon éternelle reconnaissance.*

*MEIS ET AMICIS*

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE MARSEILLE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE LA SALPÉTRIÈRE

PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ DE NEUROLOGIE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Chevalier de la Légion d'honneur*

32915

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/dutraitementdela0047jean

# Du Traitement de la Chorée de Sydenham par le Salvarsan et le Néosalvarsan

## INTRODUCTION

Lorsqu'en 1910 le Dr Ehrlich annonça la découverte d'un remède capable de stériliser la syphilis, bien des incrédules hochèrent la tête et des polémiques acharnées s'engagèrent autour du nouveau médicament. Le calme semble aujourd'hui s'être fait dans les esprits et l'on est entré dans une phase de juste critique. Les résultats obtenus par une application plus judicieuse de la méthode ont obligé la plupart des adversaires de la première heure à reconnaître que le « 606 », sans réaliser la « therapia sterilisas magna » rêvée par le savant de Francfort, réussit pourtant dans bien des cas où le mercure a échoué.

L'année dernière, Ehrlich, pour répondre à certaines objections soulevées à propos du « 606 », proposait

un nouveau composé arsenical : le Néosalvarsan.

Mais on aurait tort de croire, à cause même du bruit fait autour de lui, que les indications thérapeutiques du salvarsan doivent être limitées à la syphilis. Le salvarsan est le six-cent-sixième et le néosalvarsan le neuf-cent-quatorzième chaînon de la série des dérivés arsenico-organiques, dérivés dont les propriétés pharmacodynamiques furent bien mises en lumière par les beaux travaux de M. le Pr A. Gautier sur les cacodylates.

Ehrlich lui-même appliqua d'abord le « 606 » au traitement de la fièvre récurrente, et ce fut la parenté des spirochètes des deux maladies qui tourna le professeur allemand vers l'application de ce médicament à la syphilis.

De fait le salvarsan compte à son actif de nombreux succès dans le traitement des *spirochétoses* (fièvres récurrentes, pian, angine de Vincent, stomatites diverses). Le trypanosoma gambiense, malgré les résultats expérimentaux obtenus par Laveran et Yakimoff et les succès annoncés par Browen chez l'homme, semble plus rebelle à l'arséno-benzol. Le « 606 » a ainsi contribué à isoler une sorte de nouvelle famille morbide qui trouve sa principale unité, d'une part dans la présence du spirochète, d'autre part dans l'efficacité des arséno-aromatiques.

Le « 606 » fut essayé dans la *lèpre*, dans les *maladies infectieuses*, mais avec des résultats variables qui n'autorisent pas encore à en généraliser l'emploi. On a pourtant signalé de bons effets dans la *scarlatine* (Klem-

PERER et WOITA) (1), la *bilharziose* (JOHANNIDÈS) (2), la *filariose* (3) (REICHMANN et WERNER), le *bouton d'Orient* (NICOLLE et MANCEAUX), le *kala-azar* (NICOLLE, CORTESI et LÉVY), (4).

Les formes chroniques du *paludisme*, avec anémie et cachexie, étaient depuis longtemps justiciables du traitement arsenical, et M. le Pr GAUTIER (5) avait montré les excellents résultats obtenus avec le cacodylate de soude notamment par M. BILLET (de Constantine). Les observations de MM. NICOLLE et CONSEIL, WERNER, IVERSEN et TOUCHINSKY, ont montré que le « 606 » agit surtout dans la fièvre tierce et peut même avoir une influence favorable sur des cas rebelles à la quinine.

L'arséno-benzol, réalisant le type de la médication arsenicale intensive, était indiqué à priori dans diverses maladies où les préparations arsenicales avaient déjà fait leurs preuves. Les résultats furent peu encourageants dans le *psoriasis*, le *lichen ruber plan*, le *cancer*, plus décisifs dans le *sarcome* (ISAAC, REISS, CZERNY). L'action eutrophique de l'arsenic explique les services rendus par le « 606 » dans *l'anémie pernicieuse* (CHAUFFARD, BYRON, BRAMVELL, (6) PERCUSSIA (de Milan) (7), la *tuberculose* en dehors des formes fébriles et congestives, l'anémie qui

(1) KLEMPERER et WOITA. — Therapie der Gegenvart, mai 1912.

(2) JOHANNIDÈS. — *Deutsche Méd. Woch.* 1911, n° 34.

(3) MOLBERT. — Th. Montpellier 1911.

(4) *Journal médical français*, 15 oct. 1911.

(5) Bulletin de l'Académie de médecine, 2 et 9 juillet 1901.

(6) Bull. Ac. de méd. 1912.

(7) Munch. méd. Woch. 1912, n° 27.

accompagne les formes sévères de la syphilis.

Il est enfin une maladie de l'adolescence qui depuis longtemps était traitée avec succès par l'arsenic : c'est la *chorée de Sydenham*. Mais l'expérience avait prouvé que l'arsenic, pour être efficace dans la chorée, devait être donné à hautes doses, jusqu'à atteindre les limites de l'intoxication. Le traitement devait donc bénéficier de l'emploi des dérivés arsenicaux organiques, moins toxiques et permettant d'arriver à des doses suffisantes : en effet, on compta des succès avec le cacodylate de soude et l'arrhénal. Le salvarsan devait par suite trouver dans la chorée une nouvelle indication. Ce fut von Bokay (1) (de Budapest) qui fit le premier une injection sous-cutanée de Salvarsan dans un cas de chorée intense et récidivante.

Des résultats tout-à-fait remarquables furent obtenus par lui et par d'autres auteurs. En France, malgré quelques observations encourageantes, ce traitement est encore peu répandu. M. le Pr Pierre Marie l'a appliqué d'une façon systématique dans son service de la Salpêtrière et obtint une série de résultats très favorables qui furent portés à la tribune de l'Académie de Médecine (2).

Le moment nous paraît donc opportun d'étudier les effets du salvarsan et du néosalvarsan dans la chorée de Sydenham : c'est ce que nous avons essayé de faire dans ce travail.

---

(1) Deutsche méd. Woch. 1911, n° 3.

(2) *Bulletin Acad. de Méd.* 10 déc. 1912.

Après un rapide aperçu historique sur le traitement arsenical de la chorée, nous indiquerons la technique suivie à la Salpêtrière pour les injections de néosalvarsan, exposant les motifs qui nous font préférer la voie intraveineuse ; nous relaterons enfin les résultats obtenus, et nous essaierons de démontrer que le « 606 » agit dans la chorée en tant que dérivé arsenical et non comme médicament antisyphilitique.

Qu'il nous soit permis d'exprimer à M. le Pr Pierre Marie notre profonde gratitude pour la bienveillance avec laquelle il nous accueillit dans son service et l'honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de notre thèse. Nous adressons aussi nos vifs remerciments à MM. les Drs Crouzon et Chatelin : grâce à leur obligeance nous avons pu suivre de près le traitement des choréiques par le salvarsan et ajouter de nouvelles observations à celles déjà publiées.

CHAPITRE I

# HISTORIQUE

Les traitements de la chorée sont innombrables ; ils ont varié suivant les époques, les auteurs, les idées en cours sur la pathogénie de l'affection.

Pourtant, parmi les nombreux médicaments employés depuis Sydenham, il en est un qui a paru avoir une action constamment favorable, c'est l'*arsenic*. « La médication arsenicale, dit Aran, est d'une efficacité incontestable dans un certain nombre de cas de chorée. Elle paraît surtout applicable aux cas rebelles et opiniâtres, aux formes anormales de cette maladie. Rien ne prouve qu'elle ne puisse être appliquée avec avantage au traitement des chorées simples et récentes. Employée avec modération et prudence, elle n'expose à aucun accident sérieux ; la guérison, lorsqu'elle a lieu, est obtenue en général duans un temps très court. C'est donc un des médicaments les plus remarquables de la chorée ».

Nous citerons simplement pour mémoire quelques-uns des multiples traitements de la chorée : leur étude a été faite à maintes reprises et nous exposerait à des redites inutiles. Sans parler de la saignée et des purgatifs chers à Sydenham, signalons la strychnine employée à hautes doses par Trousseau, l'émétique à doses progressives suivant la méthode de Gillette, le chloral proposé par Joffroy, le bromure de potassium par Germain Sée, l'opium par Jaccoud, l'antipyrine préconisée par Wolner en Allemagne et par Legroux en France.

On adjoignit aux moyens médicamenteux des physiques qui ne sont d'ailleurs pas tous à négliger : les bains froids ou tièdes, le drap mouillé (Joffroy), les bains sulfureux, les eaux thermales, la gymnastique et le chant (Trousseau).

Citons parmi les procédés récents : les injections d'hyoscine (Magnan), de scopolamine (Babinski), de sulfate de magnésie (Marinesco), de sérum antistreptococcique (Préobrajenski), de sérum antidiphtérique (Hamilton), le traitement par la parathyroïdine (Simonini).

Nous insisterons davantage sur l'historique de la médication arsenicale. Bien que cette étude ait été déjà faite plusieurs fois avant nous, il nous a paru utile de montrer dans leur ensemble les progrès accomplis dans cette voie, progrès réalisés surtout depuis l'introduction en thérapeutique des arsenicaux organiques.

L'arsenic fut employé pour la première fois dans la chorée par Alexander, vers la fin du XVIII^e^ siècle.

Les médecins anglais furent les premiers adeptes de la méthode : en 1813 le Dr Thomas Martén, dans les Transactions médico-chirurgicales de Londres, parle du traitement de la chorée par la liqueur de Fowler. Puis viennent les travaux de Salter, Gregory et Maton, Stones, Graves, Pareira, etc.

En Allemagne la liqueur de Fowler est préconisée par Basedow, Steinhal, Veuns, et surtout Hénoch et Romberg.

Holmann dans les Pays-Bas, Begbie, Babington, Ress en Amérique se déclarent partisans de la nouvelle médication.

L'arsenic était donné sous forme de *liqueur de Fowler*, et la dose variait suivant les auteurs de VIII à XXX gouttes par jour.

En France, c'est Guersant père qui le premier employa *l'arséniate de soude* (en 1847). Rayer et Gillette le donnent également, ce dernier à faibles doses : il ne dépasse pas 6 milligrammes par jour.

La liqueur de Fowler est pourtant à cette époque la forme sous laquelle l'arsenic est le plus couramment employé. On la donne généralement *per os*. Certains médecins pourtant essayent la voie sous-cutanée : citons parmi ces derniers Cadrlife et Lewis Smith en Angleterre, Eulenbourg en Allemagne, Perroud en France. Mais ces injections sont douloureuses et déterminent fréquemment des abcès, ce qui en limita l'usage.

Aran, le premier, en 1856, fit de l'arsenic une application systématique dans la chorée et fixa des règles

précises à son emploi. Il démontre que l'arsenic, pour être efficace, doit être donné à fortes doses. Dès lors la méthode se propage. Dieudonné, Roger, Archambault emploient la liqueur de Fowler. Bouchut lui aussi est partisan de l'arsenic, et son élève Long (1) rapporte dans sa thèse 12 cas de chorée sur 12 guéris par l'arsenic, alors que le tartre stibié a donné 5 insuccès sur 11 cas. Price (en Belgique) (2) écrit : « L'efficacité de l'arsenic dans la chorée est la même que celle du sulfate de quinine dans les fièvres intermittentes ».

Toutefois l'emploi systématique de hautes doses d'arsenic ne va sans accidents et des oppositions s'élèvent dont les plus célèbres sont celles de Trousseau et de Germain Sée.

Mais l'introduction de la *liqueur de Boudin*, solution à 1 p. 1.000 d'acide arsénieux, fait espérer que l'on aura en mains un agent thérapeutique actif et moins dangereux pour l'organisme. Siredey se fait le propagateur de la méthode nouvelle dont les résultats sont consignés dans la thèse de Pomel (3).

En 1887 la vogue de l'antipyrine efface momentanément celle de l'arsenic. Ce dernier pourtant continue à être employé avec succès : en Angleterre par Murray, en Allemagne par Ziemsenn, en Amérique par Seguin.

M. le Pr. Marfan et son élève Cougnot (4) contribuent à généraliser l'emploi de la liqueur de Boudin.

(1) Long. — Thèse de Paris 1860.
(2) Presse médicale belge, oct. 1856.
(3) Pomel. — Th. de Paris 1879.
(4) Cougnot. — Th. de Paris 1895.

Ils la donnent à doses fortes et progressives, et M. Cougnot ne craint pas d'aller jusqu'à 35 et 40 grammes par jour.

M. Comby est également partisan de la liqueur de Boudin. Chez les enfants au-dessus de huit ans, il commence par 10 grammes *pro die*, augmente de 5 grammes par jour jusqu'à 30 grammes, puis diminue en redescendant la même échelle jusqu'à 10 grammes. La guérison demande habituellement onze jours ; en général, à partir du sixième jour, alors que la dose est portée au maximum, se manifestent des signes d'intolérance, qui coïncident le plus souvent avec la sédation des mouvements choréiques. L'enfant sera rigoureusement isolé pendant toute la durée du traitement, maintenu au lit et soumis au régime lacté absolu. M. del Pozo (1), dans sa thèse, apporte des observations de chorées graves et rebelles guéries en peu de temps par ce moyen.

La liqueur de Boudin, est, en effet, un médicament précieux, mais elle comporte trop d'inconvénients dont le moindre est de soumettre l'enfant à une surveillance constante difficile à obtenir en dehors de l'hôpital. De plus elle est dangereuse : les auteurs qui la recommandent s'accordent à conseiller d'aller jusqu'à la limite de l'intoxication, et d'après eux les troubles digestifs constituent le critérium de la saturation de l'organisme. Mais ces troubles indiquent déjà que le malade est intoxiqué et ne sont en aucune façon le criterium du degré d'in-

(1) Del Pozo. Thèse Paris 1898.

toxication. S'il précédent d'ordinaire les accidents plus sérieux, ce n'est pas une règle absolue, et des paralysies peuvent survenir d'emblée et trouver le médecin désarmé.

Le problème est donc de concilier ces deux choses en apparence contradictoires : donner à l'organisme une dose d'arsenic suffisante sans toutefois l'intoxiquer. M. le Pr Weil (de Lyon), se basant sur les recherches de Chapuis, eut l'idée d'associer l'arsenic aux corps gras. Il résultait, en effet, de ces recherches que l'arsenic associé aux corps gras n'est absorbé qu'au niveau de l'intestin, tandis que l'absorption de la liqueur de Boudin se fait dans l'estomac. En second lieu, l'arsenic, entraîné par les molécules graisseuses auxquelles il est incorporé, passe d'abord dans la voie lymphatique au lieu d'être versé directement dans le sang, si bien qu'au total sa toxicité est beaucoup diminuée La méthode offre de plus l'avantage de passer complètement inaperçue de l'enfant qui peut rester levé et suivre le même régime que ses camarades. Enfin, tandis que les malades soumis à la liqueur de Boudin maigrissaient et pâlissaient beaucoup, on observe chez les enfants traité par le *beurre arsenical* une excitation de l'appétit et une augmentation notable du poids. Un mélange rigoureusement dosé d'acide arsénieux et de chlorure de sodium est trituré avec du beurre : les doses sont combinées de manière à débuter par 5 milligrammes d'acide arsénieux, elles sont ensuite élevées progressivement de 5 milligrammes par jour jusqu'à un maximum de 30 milligrammes, puis on

redescent en suivant la même échelle jusqu'à 5 milligrammes.

Ces recherches et les résultats obtenus sont exposés dans les thèses de MM. Lévy (1) et Pilliot (2) : ces auteurs ont noté que la durée de la maladie était ramenée à 25 jours environ, après 10 à 12 jours de traitement.

L'introduction des *cacodylates* en thérapeutique, permettant à l'organisme d'assimiler une plus grande quantité d'arsenic avant d'atteindre les limites de l'intoxication, devait faire bénéficier plus largement les choréiques du traitement arsenical. MM. Garand et Belbèze (3), médecins des hôpitaux de St Etienne, appliquèrent les premiers le cacodylate de soude à la chorée de Sydenham. M. le Dr Lannois (4) institua ce traitement dans son service et en obtint d'heureux résultats. Le cacodylate, administré par la voie hypodermique, offrait le double avantage d'être moins toxique que l'arsenic minéral et de respecter le tube digestif des malades. D'ailleurs le cacodylate ingéré par voie buccale se décompose dans le tube digestif en oxyde de cacodyle, substance toxique donnant à l'haleine une odeur alliacée fort désagréable. La méthode fut employée par MM. Roques et Weill (de Lyon), Grasset (de Montpellier), Rocaz (de Bordeaux). M. Detcheff (5) montra dans sa thèse la supériorité du cacodylate sur les autres médi-

(1) Lévy. — Thèse de Lyon, 1900.
(2) Pilliot. — Thèse de Lyon, 1905.
(3) *Loire Médicale*, mars 1910.
(4) *Lyon Médical*, 17 janvier 1901.
(5) Detcheff. — Th. de Lyon 1901.

cations arsenicales. M. le Pr Gautier (1), fit connaître les succès obtenus par M. le Dr Benoist dans le service de M. Josias, par MM. A. Robin et Variot. Les doses de cacodylate sont les suivantes : jusqu'à 10 ans, 6 centigrammes ; de 10 à 15 ans, 8 centigrammes ; 10 centigrammes enfin au-dessus de 15 ans. La chorée est guérie en quatre semaines environ. Les résultats sont encourageants, malgré quelques insuccès notés par MM. Detcheff, Comby, Rocaz, Habar (2), et quelques rares accidents d'intoxication (éruptions, paralysies).

*L'arrhénal* ou méthylarsinate de soude jouit des mêmes propriétés que le cacodylate et offre l'avantage de ne pouvoir donner naissance à de l'oxyde de cacodyle. Il peut donc être pris par la bouche et M. Weill l'a donné de cette manière dans la chorée ; il débute par 3 centigrammes par jour avec progression biquotidienne de 1 centigramme pour redescendre de même. Dans sept cas, dont une chorée récidivante, il a obtenu sept guérisons rapides.

Le *salvarsan* fut employé pour la première fois dans la chorée par von Bokay (3) (de Budapest) en novembre 1910. Il s'agissait d'une fillette de 8 ans (obs. I) qui fut atteinte un an auparavant de chorée de moyenne gravité et guérie après six semaines de traitement par l'usage interne de liqueur de Fowler. Cette fois les troubles moteurs étaient généralisés et si intenses qu'ils

1) *Bulletin Acad. de Méd.*, juillet 1901.

(2) Habar. — Thèse de Paris 1901.

3) Bokay. — Loc. cit.

rendaient la parole difficile et mettaient obstacle à l'alimentation. Sous l'influence d'une injection sous-cutanée de 20 centigrammes de « 606 », cette chorée disparut dans l'espace d'environ un mois, sans autre accident qu'une nécrose cutanée au lieu de l'injection. Une autre fillette, atteinte de chorée moins intense et soumise à l'usage interne de liqueur de Fowler, était loin d'être guérie au bout de plus d'un mois.

Hainis (de Budapest) (1) obtint vers la même époque d'heureux effets dans trois cas, mais observa comme von Bokay des accidents de névrose cutanée après l'injection.

Mayerhofer (de Vienne) (2) dans un cas de chorée persistant depuis près de trois ans, contre laquelle les autres médicaments (en particulier la liqueur de Fowler) avaient échoué, fit une injection de 25 centigrammes de salvarsan dans l'espace interscapulaire droit. Les mouvements choréiques perdirent de leur intensité, mais par suite d'une mauvaise résorption occasionnée par la nécrose au lieu de l'injection, on fit au bout d'un mois une nouvelle injection de 50 centigrammes dans les muscles de la cuisse, et dès le sixième jour les mouvements choréiques avaient presque totalement disparu. Le « 606 » n'occasionna aucun accident, abstraction faite des phénomènes locaux.

En Allemagne, Benno-Hahn (3) a recours à la voie

(1) Hainis. -- Orvosi Hetilap, 191', n° 21.
(2) Mayerhofer. -- Wieer klin. Woch., 1911. p. 976.
(3) Benno-Hahn. -- Deutsche Méd. Woch. 1911, n° 34.

intraveineuse et emploie des doses variant de 10 à 30 centigrammes. Il obtient dans trois cas la guérison en 12 ou 28 jours avec augmentation du poids des malades, et note comme seul incident une aggravation passagère des mouvements choréiques immédiatement après l'injection.

Salinger (1), sans connaître les observations déjà publiées, emploie avec succès l'arséno-benzol chez une petite hérédo-syphilitique atteinte de chorée. Il fait une injection intraveineuse de 10 centigrammes, et le soir même on constate que la fillette est plus calme. L'amélioration va s'accentuant et au bout d'une vingtaine de jours il ne restait plus trace de chorée. On fit à ce moment une deuxième injection de « 606 » pour achever de cicatriser des ulcérations syphilitiques que la malade portait au niveau des joues, injection qui ne fut suivie d'aucune conséquence fâcheuse.

Szametz (2) obtint des résultats analogues avec des injections intraveineuses de 20 centigrammes chez un enfant de 10 ans atteint de chorée grave traitée sans grand succès par l'arsenic depuis plus de six mois.

En Russie, Pawlow (3) a l'occasion de traiter un jeune homme de 17 ans pour une récidive de chorée très intense compliquée de lésions cardiaques. Les troubles moteurs, considérablement améliorés dès la deuxième injection, se dissipèrent complètement après la troisième.

---

(1) Salinger. — Munch. méd. Woch. 1912, n° 25.

(2) Szametz. — Munch. Med. Woch. 1912, n° 43.

(3) Pawlow. — Roussky Vratch. 28 avril 1912.

En France, MM. Weil, Mouriquand et Goyet (1) ont traité par les injections rectales de salvarsan une fillette de 13 ans entrée à l'hôpital pour récidive de chorée intense et généralisée, avec état général précaire, pâleur et amaigrissement. Cette chorée résistait depuis deux mois aux divers traitements ; on donna 5, puis 10, enfin 20 centigrammes de salvarsan sous forme de lavements. En peu de jours on note une amélioration sensible : l'enfant est beaucoup plus calme, peut s'alimenter, son appétit est revenu et en quatre jours elle a gagné 720 grammes. Malheureusement ce beau résultat ne s'est pas maintenu : l'incoordination a reparu et les rechutes se sont montrées chaque fois plus rebelles à la thérapeutique. MM. Weil et Mouriquand se déclarent adversaires de la voie intraveineuse et s'appuient sur leurs recherches cliniques et expérimentales pour conseiller la voie rectale. Nous nous permettrons plus loin de discuter leurs conclusions.

Citons encore la communication de MM. Dufour et Loir (2) à la Société de Neurologie au sujet d'une femme de 18 ans présentant une réaction de Wassermann positive, atteinte depuis dix-huit mois d'un tremblement hemichoréiforme des muscles de la main et du pied, et considérablement améliorée à la suite de deux injections intraveineuses de salvarsan.

M. le Pr Pierre Marie, a appliqué le traitement par le salvarsan dans son service de la Salpêtrière et a ob-

(1) Oommunication à la Société de Pédiâtrie. 15 août 1912.
(2) Communication à la Société de Neurologie. 7 déc. 1911.

tenu des résultats très favorables. Les doses de « 606 » varient de 20 à 35 centigrammes et la méthode employée est celle des injections intraveineuses. La découverte du néosalvarsan a marqué un progrès nouveau dans la thérapeutique. Depuis le mois d'avril 1912, M. Pierre Marie fait chez ses choréiques des injections intraveineuses de néosalvarsan, à des doses variant de 30 à 45 centigrammes, et n'a jamais observé le moindre accident.

Le 10 décembre 1912, MM. Marie et Chatelin ont porté à la connaissance de l'Académie de Médecine (1) une série de 25 cas de chorée de Sydenham, guéris en moyenne dans l'espace de trois à quatre semaines. On fait chez ces malades les injections de « 606 » à huit jours d'intervalles ; l'amélioration est manifeste après la deuxième ou la troisième injection, et il faut rarement plus de quatre injections pour compléter la guérison. On note en même temps un relèvement rapide et durable de l'état général : les malades retrouvent très vite leur appétit et sortent de l'hôpital ayant gagné plusieurs livres.

C'est la méthode des injections intraveineuses de néosalvarsan, adoptée actuellement à la Salpêtrière, que nous allons décrire avec quelques détails et tâcher de justifier.

(1) Loc. cit.

## CHAPITRE II

# Méthode des injections intraveineuses de Néosalvarsan

### Préparation des solutions injectables

Il n'est pas dans notre intention de décrire ici les caractères physico-chimiques de l'arséno-benzol, ni de discuter les divers procédés de préparation d'une solution injectable. Cette étude a été faite par d'autres et sortirait du cadre que nous nous sommes proposé.

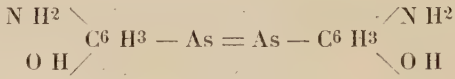
Nous rappellerons toutefois que le salvarsan donne avec l'eau une solution *acide* qui injectée telle quelle, a les plus grandes chances d'amener de graves accidents. Certains médecins pourtant ont employé cette solution acide, entre autres Weintraud, Spiethoff, Duhot, Mayerhofer (obs. VIII).

La préparation doit être neutralisée par la soude. Les procédés sont innombrables et varient pour ainsi dire avec chaque auteur ; ils dérivent tous cependant du

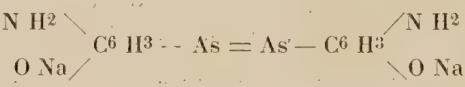
même principe basé sur la formule de constitution du « 606 ».

L'arséno-benzol avant pour formule :

si l'on sature par deux molécules de soude les deux molécules d'acide chlorhydrique, on obtient un sel déchlorhydraté *neutre et insoluble* dont la formule est la suivante :



Si l'on sature par deux autres molécules de soude les deux oxhydriles phénoliques, on obtient une combinaison *disodique soluble alcanine* qui peut être représentée par le schéma suivant :



Cette digression dans le domaine de la chimie nous fait comprendre que pour obtenir une solution alcaline injectable dans les veines, on doit saturer une molécule de « 606 » par quatre molécules de soude. L'addition de soude donne d'abord un précipité jaunâtre qui se redissout dans un excès d'alcali.

Mais l'on doit ajouter après la dissolution du précipité encore une certaine quantité de soude (un tiers environ de la quantité déjà employée) pour obtenir le dérivé *disodique* injectable. Si l'on s'arrêtait, en effet, après la dissolution du précipité, on injecterait un dérivé

*monosodique*, soluble à la vérité, mais capable d'occasionner de graves accidents, se manifestant par de la congestion, de la dyspnée etc..., et allant parfois jusqu'à la syncope mortelle.

Le procédé qui nous a paru le plus pratique est le suivant :

1) Verser dans un poudrier contenant quelques billes 30 cc. d'eau fraichement distillée.

2) Ajouter la poudre de salvarsan et agiter jusqu'à complète dissolution. Si l'eau distillée employée est pure, la dissolution s'opère immédiatement et la solution est parfaitement limpide.

3) Ajouter ensuite goutte à goutte, en agitant doucement le contenu du poudrier, de la lessive de soude à 15 o/o jusqu'à ce que le précipité formé pendant cette opération se soit redissous.

4) Ajouter à cette solution, pour la saturer, encore un tiers de la quantité de soude employée : on obtient ainsi le dérivé diodique injectable.

Supposons, par exemple, que pour une solution de salvarsan de 0 gr. 30, la quantité de lessive de soude à 15 o/o juste nécessaire pour obtenir une solution alcaline soit IX gouttes. Il faudra ajouter à cette quantité encore un tiers de IX gouttes, soit III gouttes, en tout XII gouttes.

La solution concentrée ainsi obtenue est filtrée et étendue avec une solution de chlorure de sodium à 5 p. 1000, dans la proportion de 50 cc. de liquide pour 10 centigrammes de salvarsan.

Certaines précautions sont encore nécessaires pour éviter des incidents fâcheux.

L'eau employée doit être *fraichement distillée et stérilisée*. Wechselmann (1) a observé, en effet, que les réactions thermiques consécutives aux injections d'arsenobenzol devaient être en corrélation avec le nombre de microorganismes qui se trouvent dans l'eau distillée ancienne. Les expériences de Yakimoff ont démontré que suivant l'espèce de microbes introduits ou présents dans le sang au moment de l'injection, la toxicité du « 606 » pouvait dans certains cas devenir jusqu'à 300 fois plus forte.

Il faut en outre que l'eau employée soit débarrassée d'un grand nombre d'éléments minéraux qui peuvent être nuisibles, en raison de leur nature propre ou de l'intervention simultanée du salvarsan. Nous ne voulons pas faire allusion par là aux éléments dissous en plus ou moins grande quantité dans l'eau ordinaire. Mais l'eau distillée elle même dissout les appareils dans lesquels elle est préparée, et si l'on en fait l'analyse chimique on trouve des quantités plus ou moins pondérables des matières composant les appareils distillatoires. Ces matières agissent à la façon des métaux colloïdaux et jouissent en particulier de la propriété de réagir en présence d'oxygène sur des produits oxydables. Ces particules colloïdales qui se trouvent dans l'eau distillée en appareils métalliques peuvent donc, si l'eau n'a pas été purgée de

(1) Wechselmann. Traitement de la syphylis par le dionydiamido-arsenobenzol.

son oxygène, transformer par oxydation le salvarsan en dérivés très toxiques et doués de propriétés « organotropes » pour le tissu nerveux. Ces notions, sur lesquelles insiste M. Emery, (1) font comprendre la nécessité de distiller l'eau destinée aux injections dans des appareils en verre.

Encore faut-il que le verre des appareils ne cède pas à l'eau, trop de silicate de soude, et surtout ne contienne pas d'éléments nuisibles tel que le zinc ou le plomb. M. Emery, MM. Sicard et Leblanc (2) ont observé des accidents plus ou moins graves à la suite d'injection d'eau distillée dans des appareils en cristal, fort riche, on le sait, en silicate de plomb.

Enfin, si l'on fait usage de sérum physiologique, il vaut mieux se servir d'une solution légèrement hypotonique, à 4 ou 5 o/o de chlorure de sodium chimiquement pur, solution dont Marschalko a démontré les avantages. Ce sérum, mêlé au salvarsan, devient isotonique, ne donne lieu à aucun phénomène hémolytique appréciable et n'expose pas aux accidents de rétention chlorurée. On peut d'ailleurs tout aussi bien se servir d'eau distillée pure.

En pratique l'eau destinée à dissoudre le « 606 » est mise aussitôt après distillation dans des ampoules stérilisées qui sont plongées quinze à vingt minutes dans l'eau bouillante, la pointe ouverte dirigée en haut et

(1) Emery. Communication à la société française de Dermat. et Syphil. 6 juin 1912.

(2) Sicard et Leblanc. Bulletin de la S. M. H. 11 juillet 1912.

protégée par un capuchon de verre, de façon à débarrasser l'eau distillée de l'oxygène resté en dissolution. Ces ampoules sont ensuite scellées au chalumeau, stérilisées à l'autoclave à 120° et maintenues à l'abri de l'air. On doit préparer la solution de salvarsan au moment même de l'injecter, après avoir vérifié bien, entendu si le contenu des ampoules n'a pas souffert et a conservé sa limpidité.

Employé dans les conditions que nous venons d'indiquer et à des doses variant de 20 à 30 centigrammes, le salvarsan n'a donné lieu chez les choréiques à aucun accident fâcheux. Dans un cas seulement (obs. XXXVI) on a noté après une deuxième injection de 25 centigrammes de « 606 » une éruption scarlatiniforme avec température à 39°, qui disparut au bout de deux jours. Malgré cette alerte le traitement fut continué et l'enfant a guéri après la quatrième injection.

Cependant la préparation d'une solution injectable de « 606 » est toujours délicate. Il faut savoir atteindre le point précis de saturation par la soude, mais sans le dépasser. Une solution hyperalcaline peut déterminer comme l'ont montré MM. Darier et Cottenot, la destruction de l'endothelium veineux avec hémolyse et thrombose consécutives. Une solution trop acide occasionnera plus souvent encore des accidents graves par coagulation des albumines du sérum et formation d'embolies. Les phénomènes congestifs et vaso-moteurs décrits par M. Milian sous le nom de *crise nitritoïde* (facies vultueux, nausées, vomissements, palpitations,

dyspnée, expectoration parfois sanguinolente, puis pâleur, petitesse du pouls, état syncopal) sont dus également à une alcalinité insuffisante.

On a noté également dans les jours qui suivent une injection de « 606 » des accidents variés : fièvre, céphalée, asthénie, anorexie, nausées, parfois vomissements et diarrhée, plus rarement de l'ictère ou des accidents méningés (convulsions suivies de coma).

Nous nous contentons de signaler ces complications sans vouloir entrer dans les détails ni discuter leur pathogénie. Nous ferons remarquer simplement que les accidents graves sont exceptionnels si l'on considère le grand nombre d'injections pratiquées, et qu'ils le deviennent de plus en plus à mesure que la technique se perfectionne.

A ce point de vue la découverte du *néosalvarsan* marque un véritable progrès.

Le néosalvarsan résulte de la combinaison avec le salvarsan du formaldéhyde sulfoxnlate de soude. Il se présente sous forme d'une poudre jaune qui se dissout instantanément dans l'eau froide en donnant une solution *neutre*.

On voit tout de suite combien la préparation est simplifiée. Plus d'addition de soude, plus d'accidents résultant de l'hyperacidité ou d'une trop forte alcalinisation ! Il suffit de verser la poudre de néosalvarsan dans de l'eau distillée pour obtenir une solution neutre qui, injectée dans les veines sans autre préparation, ne modifiera pas la composition biochimique du sang.

Ces solutions aqueuses ne coagulent pas les albumines et ne précipitent pas au contact des seuls acides du sérum sanguin. Tandis que le salvarsan est véhiculé par le sang sous forme d'un précipité très fin (ce qui peut expliquer sa plus lente élimination et la difficulté avec laquelle il paraît pénétrer dans les espaces lymphatiques de la base du cerveau), le néosalvarsan paraît être transporté dans l'économie à l'état de sel soluble : d'où sa pénétration plus facile dans les espaces lymphatiques de la base du cerveau et son élimination plus rapide et plus régulière.

Au point de vue clinique, le néosalvarsan, dont l'efficacité est aussi grande que celle du salvarsan, offre l'avantage de ne pas provoquer de crises congestives immédiates ou tardives. Ces crises nitritoïdes ont pu dans certains cas occasionner la mort avec symptômes de congestion atteignant de préférence le système nerveux, désignés par M. Milian (1) sous le nom *d'apoplexie séreuse*. Les réactions fébriles sont excessivement rares après les injections de néosalvarsan, ainsi que les troubles digestifs et nerveux. Pour notre part, nous n'avons jamais noté le moindre malaise chez les choréïques traités par le néosalvarsan.

De ce qui précéde on voit que la préparation des solutions est extrêmement simple : il suffit de diluer, à la température ambiante la dose de néosalvarsan, dans de l'eau récemment distillée ou conservée en ampoules

---

(1) Milian. — Communic. à la soc. de l'Internat. 22 fév. 1912.

avec les précautions sus-indiquées. La proportion est de 60 cc. d'eau distillée pour 45 centigrammes de néosalvarsan. On obtient un liquide jaune, transparent, sans grumeaux, prêt à être injecté.

Il faut savoir pour la posologie qu'au point de vue de la teneur en arsenicle « 606 » est environ 1,3 plus actif que le « 914 », de telle sorte que 45 centigrammes de néosalvarsan correspondent à 30 centigrammes de salvarsan. On pourra donc commencer par 0 gr. 30 ou 0 gr. 35 de néosalvarsan pour atteindre 0 gr. 45 aux injections suivantes.

Le néosalvarsan est un corps très oxydable, et les expériences du Dr Castilli et de Mlle Leupold (1) ont montré qu'il devenait six fois plus toxique par une simple exposition de deux heures à l'air. Il est donc de toute nécessité de soustraire autant que possible le néosalvarsan à l'action de l'air, et pour cela de préparer la solution extemporanément avec de l'eau distillée absolument pure. Disons pourtant qu'à la Salpêtrière on a l'habitude de filtrer la solution de néosalvarsan et de mettre dans une ampoule de 240 cc. la quantité nécessaire pour quatre injections, sans qu'on ait eu à déplorer le moindre accident. Il suffit d'aller vite et il est bien évident que ce procédé, applicable dans un service spécial, ne le serait plus si l'on avait affaire à des cas isolés. Dans ces conditions il faudra préparer la solution pour un seul malade et jeter le restant d'eau distillée de toute ampoule qui aura été ouverte.

(1) Castelli. Zeitschrift für Chemotherapie. Tome I fasc. 3. 1912.

Nous ne voyons aucun avantage à l'addition de chlorure de sodium : la simple solution dans l'eau distillée n'est pas plus nocive pour le sang, et permet d'éviter les multiples réactions dues au chlorure de sodium.

### Technique de l'injection intraveineuse

Le *dispositif* adopté pour l'injection intraveineuse est des plus simples. On se sert de l'ampoule même qui renfermait l'eau distillée, et dans laquelle on a filtré la quantité de solution de néosalvarsan nécessaire pour quatre injection, soit 240 cc. pour quatre doses de 45 centigrammes.

L'extrémité supérieure de l'ampoule étant brisée, on adapte à son extrémité inférieure, ouverte également, un tube de caoutchouc de un mètre environ terminé par un embout destiné à s'adapter à l'aiguille introduite dans la veine. L'ampoule est fixée à 50 centimètres environ au-dessus de la veine injectée ; les moyens de fixation importent peu. On a intercalé sur le tube de caoutchouc un ou deux index de verre, pour surveiller la descente du liquide. De plus on fait plonger dans un récipient contenant de l'eau chaude la longueur de tuyau nécessaire pour que le médicament soit injecté à la température de 37° environ.

Pour ponctionner la veine, il est inutile de la dénuder et de fixer l'aiguille par une ligature : la méthode de choix est la *ponction sous-cutanée*.

On examine le sujet et l'on choisit celui des deux bras, dont les veines sont dessinées le plus nettement sous la peau. Le malade, assis ou couché, étend son bras à hauteur de la table d'opération et l'on place sur celui-ci, au-dessus du pli du coude, un tube de caoutchouc fixé par une pince à forcipressure et suffisamment serré pour arrêter la circulation veineuse sans faire disparaître le pouls radial. Bien entendu, toutes les précautions d'asepsie auront été prises et le champ opératoire désinfecté à la teinture d'iode.

Quelle veine choisirons-nous ? Les classiques recommandent de ponctionner la médiane céphalique ; pratiquement nous cherchons la veine la plus apparente et la plus volumineuse à la vue et surtout à la palpation.

Cette recherche est parfois assez difficile chez les femmes et chez les sujets gras, même après compression, même si l'on dit au malade de rouler un objet dans ses doigts. On finira presque toujours cependant par deviner au palper une veine mobile roulant dans le tissu adipeux ; il sera nécessaire dans ce cas de la fixer avec un doigt de la main gauche pendant l'opération.

La veine repérée, l'aiguille enfoncée avec précaution dans le tissu sous-cutané recherche doucement le vaisseau. En exerçant une légère pression dans la direction présumée de la veine, on éprouve tout d'un coup dans les doigts la sensation d'une effraction. L'aiguille a pénétré dans la cavité vasculaire et le sang coule goutte à goutte, librement. Si l'on n'observe qu'un suintement irrégulier c'est qu'on n'est

pas dans la lumière de la veine ; il faut alors retirer l'aiguille et recommencer l'opération, ou mieux chercher une autre veine.

Les incidents sont rares si l'on procède méthodiquement et avec douceur, évitant de transfixer le vaisseau, et si l'on veut bien s'assurer qu'on est dans la veine avant de commencer l'injection.

L'opération sera facilitée par l'emploi d'aiguilles relativement fines, pouvant servir même pour de petites veines, et surtout munies d'un biseau très pointu mais court et rectiligne. Les aiguilles à biseau long et incurvé risquent, en effet, d'accrocher brusquement la peau à la petite encoche que présente dans ce cas la base du biseau. Une modification heureuse, sans être indispensable, a consisté à munir les aiguilles de grosses montures carrées qui permettent l'adaptation facile de l'ajutage et de plus empêchent l'aiguille de rouler sous le doigt.

L'aiguille a été introduite dans la veine, enfoncée doucement dans la direction de l'axe du vaisseau et maintenue d'une main assurée. Tout étant prêt, on desserre la pince à forcipressure qui obturait l'extrémité inférieure de l'appareil injecteur, on fait couler quelques gouttes de la solution afin de chasser complètement l'air, on adapte l'ajutage sur la monture de l'aiguille et l'injection est poussée sous la faible pression de 50 centimètres. On a enlevé auparavant le lien de caoutchouc qui comprimait le bras du patient.

La lenteur de l'injection a une importance capitale

et l'opération doit durer six à huit minutes en moyenne. M. le Pr Roger a montré, en effet, qu'une injection intraveineuse d'un produit toxique est d'autant mieux supportée qu'elle est faite plus lentement.

L'injection terminée, on retire le tube de caoutchouc après avoir obturé son extrémité libre avec la pince hémostatique. L'aiguille est enlevée, à son tour; il n'est pas nécessaire de faire de pansement.

La piqûre sera faite de préférence en dehors des périodes de digestion : si c'est le soir, le malade doit rester au lit et à la diète, jusqu'au lendemain matin ; si c'est le matin, il se repose pendant la journée.

Les *conséquences* de l'injection sur l'état général sont à peu près nulles, nous l'avons déjà dit. Certains auteurs (Darier et Leredde (1) Lévy (2) ont noté cependant après des injections de « 914 » des réactions méningées plus ou moins graves ayant parfois occasionné la mort, ainsi que des polynévrites avec paralysies tardives (Bayet (3) dues le plus souvent à des doses exagérées.

On sait également que l'artériosclérose, l'insuffisance hépatique ou rénale, les cachexies, les ulcères de l'estomac ou du duodénum, les dégénérescences du système nerveux, constituent des *contre-indications*

---

(1) Darier et Leredde. Commun. à la Soc. fr. de Derm. et Syph. 7 nov. 1912.

(2) Lévy. Annales des mal. vénériennes. oct. 1912.

(3) Bayet. Commun. à l'Acad. royale de Méd. de Belgique, 28 sept. 1912.

plus ou moins formelles à l'emploi de la méthode. Bien que ces contre-indications soient rares chez les jeunes choréiques, il sera toujours prudent d'examiner au préalable leur état général et de commencer par de faibles doses de 30 à 35 centigrammes de néosalvarsan pour tâter leur susceptibilité vis-à- vis du médicament. Ajoutons que les lésions de l'endocarde, si fréquentes au cours de la chorée, ne doivent en aucune façon faire proscrire l'emploi de l'arsenobenzol. Il ressort de la lecture des observations, que le cœur a paru même bénéficier, dans certains cas, d'un traitement qui calme l'agitation musculaire et relève l'état général. La gravidité n'est pas non plus une contre-indication (Bar et Jeannin (1), et nous suivons en ce moment une femme atteinte de chorée gravidique (obs. L), objet chez laquelle le néosalvaran n'a pas eu de conséquence fâcheuses.

Le néosalvarsan, avons-nous dit, s'élimine très rapidement par le rein en raison de sa grande solubilité. Dès les huit premières heures on note dans les urines une forte décharge d'arsenic et l'élimination est complète en général au bout de trois ou quatre jours, si l'on a choisi, bien entendu, la voie intraveineuse. On pourrait donc à la rigueur répéter sans inconvénients les injections deux fois par semaine ; mais la pratique a montré que les piqûres hebdomadaires étaient suffisantes pour mener à bien le traitement.

Nous avons vu que l'*on n'a pas à redouter d'acci-*

(1) Bar et Jeannin. Presse médicale, 6 janv. 1912.

*dents locaux* si l'on prend soin de s'assurer que l'injection est poussée dans la veine et non dans le tissu périvasculaire, ce dont on s'aperçoit à la formation d'une tumeur fluctuante qui grossit à mesure que s'écoule le liquide. Si l'on persistait dans ce cas à vouloir introduire de force le médicament, on risquerait de provoquer des réactions inflammatoires aboutissant parfois à la nécrose du tissu sous-cutané. La veine à son tour pourrait s'enflammer, et le patient serait atteint de phlébite oblitérante, plus rarement suppurée. La phlébite pourra encore résulter du fait que le biseau de l'aiguille, n'ayant pénétré qu'à demi dans la lumière du vaisseau, pousse une partie de l'injection seulement dans le torrent circulatoire, l'autre partie se diffusant dans la paroi veineuse elle-même.

Mais ces accidents sont exceptionnels, inhérents à des erreurs de technique, et ne peuvent être imputables à la méthode ; nous n'en trouvons point dans nos observations. Ils sont devenus plus rares encore depuis que l'usage du néosalvarsan permet d'obtenir des solutions neutres, incapables par conséquent d'irriter les parois vasculaires et de produire des indurations veineuses et des phlébites à distance, accidents qui étaient dus parfois à un défaut d'alcalinité ou à un excès de soude dans les solutions de salvarsan.

La voie intraveineuse est donc la voie de choix pour l'administration du « 606 » et du « 914 » ; sécurité, efficacité, absorption totale du médicament, élimination rapide, tels sont ses principaux avantages. Elle ne fut

pourtant pas la seule ni même la première adoptée.

Les premiers expérimentateurs eurent recours aux *injections sous-cutanées et intramusculaires*. Von Bokay (1), Hainis (2) pratiquent des injections sous-cutanées chez les premiers choréiques traités par le salvarsan ; Mayerhofer (3) fait à la malade dont nous relatons l'observation (obs. VIII) une injection dans l'espace interscapulaire, puis dans les muscles de la cuisse. Tous eurent à déplorer des *accidents locaux* avec réaction inflammatoire aboutissant à la nécrose.

C'est que l'injection sous-cutanée de « 606 » est douloureuse et caustique, que l'on emploie les solutions neutres ou les émulsions huileuses (Lafay et Lévy-Bing, Queyrat). Le néosalvarsan lui-même, bien que neutre, est passible des mêmes reproches.

L'introduction de salvarsan sous la peau ou dans le tissu musculaire est accompagnée d'une douleur très vive que l'on peut atténuer par l'injection préalable de 5 cc. d'une solution de novocaïne à 1 p. 200. Cette douleur moins violente le lendemain reparaît le troisième jour, et la réaction plus ou moins atténuée peut durer dix à quinze jours, parfois plusieurs mois. L'inflammation se traduit par ses signes habituels ; M. Milian (4) a noté cependant que les téguments présentaient une rougeur diffuse et rosée due à l'onygénation du sang

1) Loc. cit.
2) Loc. cit.
3) Loc. cit.
4) Milian. Commun. à la S. M. H. 4 nov. 1910.

veineux au contact de la solution de « 606 ».

Un abcès se forme qui peut durer un mois ou même davantage et laisser après lui une nodosité plus ou moins plate au niveau de laquelle la peau prend une couleur noirâtre plus ou moins foncée. Si l'injection est faite plus profondément, on aura des abcès sous-aponévrotiques avec manifestations moins visibles, mais plus graves parce que méconnus.

Les émulsions huileuses provoquent en général une réaction moins aiguë, mais qui aboutit à la production d'une coque scléreuse enkystant le médicament : Hata a retrouvé dans ces kystes des traces d'arsenic cinquante jours encore après l'injection (1).

Dans bien des cas la nécrose est le terme ultime des accidents : elle est due, tantôt à des lésions vasculaires et nerveuses, tantôt à l'anémie de la zone injectée par formation d'un tissu de sclérose périphérique étranglant les vaisseaux nourriciers, enfin à l'action caustique du médicament.

Nous n'insisterons pas sur les symptômes accessoires qui dépendent du siège de l'injection (2) douleurs d'angor pectoris notées parfois après une injection interscapulaire, douleurs gastriques, abdominales ou sciatiques en rapport avec une injection sous scapulaire, ou fessière.

Il est facile de concevoir que dans ces conditions l'absorption et l'élimination du « 606 » se feront d'une

(1) Garcin. Th. de Paris. 1911.

(2) Milian. Loc. cit.

façon lente et en tout cas irrégulière. Cette particularité fut considérée par certain comme un avantage, et plusieurs syphiligraphes conseillèrent de joindre à l'injection intraveineuse une injection intramusculaire qui constituerait pour l'organisme une sorte de réserve capable de prolonger l'action médicament.

Mais est-on jamais sûr de la régularité d'action d'un médicament abandonné au hasard des réactions humorales ? Indépendamment de tout phénomène local, ce dépôt d'arsenic peut brusquement se dissoudre, rompre la barrière scléreuse protectrice et lancer dans la circulation une dose de poison parfois mortelle, en tous cas dangereuse. D'autre fois, au contraire, l'enkystement de la solution empêchera son élimination complète ; si l'on fait alors une injection intraveineuse, il y aura accumulation d'arsenic dans l'organisme et des accidents graves pourront éclater.

La voie sous-cutanée, la voie intramusculaire elle-même qui permet une absorption plus complète doivent pour toutes ces raisons être abandonnées. Ehrlich lui-même l'a déclaré : « Nous devons abandonner, dit-il, une méthode qui ne nous donne que des résultats partiels et qui nous expose à des mécomptes ».

D'autres auteurs enfin, reconnaissant les inconvénients des injections intramusculaires, mais redoutant les dangers d'une absorption immédiate par les veines, ont essayé d'administrer le salvarsan par le tube digestif.

Blaschko (1), M. Guénot (2) ont donné le « 606 » *peros*, à la dose de 40 à 50 centigrammes. A part un peu de diarrhée et quelques troubles dyspeptiques, ils n'eurent pas à relater d'accidents sérieux, mais l'action sur la syphilis fut à peu près nulle.

On eut surtout recours à la *voie rectale*. M. Geley (3) (d'Annecy) donna le premier le salvarsan sous forme de lavement chez l'adulte syphilitique. Plus récemment, MM. Weill, Mouriquand et Goyet (4) ont obtenu par ce moyen l'amélioration d'une chorée grave et récidivante dont nous donnons plus loin l'observation (obs. XIII).

Ils préparent la solution de salvarsan selon la technique habituelle pour l'injection intraveineuse et ajoutent V à X gouttes de laudanum pour assurer la tolérance du rectum. La technique opératoire ne présente de particulier que la lenteur de l'injection. On donne chez les enfants 10 centigrammes la première fois, pour monter ensuite jusqu'à 40 centigrammes.

Nous ne contestons pas les bons effets obtenus par M. le Pr Weill dans la chorée ou la syphilis héréditaire, mais nous nous permettrons de ne pas être de son avis lorsqu'il déclare que la voie rectale semble convenir mieux que toute autre chez l'enfant.

MM. Weill, Morel et Mouriquand (5) prétendent que

---

(1) In thèse Garcin. Loc. cit.

(2) Guénot. — Thèse Paris 1912.

(3) Geley, — *Journal de méd. et de chir. prat.* 25 nov. 1911.

(4) Loc. cit.

(5) Loc. cit.

chez l'enfant les veines sont peu visibles, et que même si l'on parvient à découvrir un vaisseau plus apparent l'agitation continuelle du choréique rend la ponction impraticable. En supposant même que l'aiguille ait pénétré dans la lumière du vaisseau, un mouvement brusque du malade la déplace et l'injection fuse fréquemment dans le tissu périveineux.

Que la recherche d'une veine soit parfois délicate, le fait est certain, mais il est exceptionnel de ne pas arriver à sentir rouler sous le doigt une veine plus volumineuse ; et si l'on procède avec précautions, suivant la technique sus-indiquée, on arrive à injecter dans la veine la totalité du médicament. Nous ne pouvons donner de meilleure preuve que les résultats constatés a la Salpêtrière où l'injection intraveineuse a toujours pu être pratiquée sans aucune difficultés sérieuses.

Les auteurs lyonnais redoutent pour l'enfant les effets du salvarsan lancé directement dans la circulation. « L'enfant, disent-ils, supporte sans doute le « 606 », mais pour qui sait ses réactions vis-à-vis des toxiques l'injection intraveineuse peut sembler dangereuse ».

Le meilleur argument que nous puissions leur opposer est encore le résultat de nos observations : jamais le salvarsan ni le néosalvarsan injectés dans les veines aux doses indiquées plus haut n'ont amené d'intoxication mortelle ni même donné lieu à des symptômes alarmants. L'enfant d'ailleurs, surtout l'enfant choréique, supporte admirablement l'arsenic. Est-il nécessaire de

rappeler les doses considérables de liqueur de Boudin ingérée par les petits malades de MM. Marfan et Comby ? Ces doses ont donné lieu certainement à des accidents d'intoxication, mais combien rares et peu graves en comparaison des quantités d'arsenic absorbées !

M. Weil, soutient enfin que si une thérapeutique un peu brutale doit être opposée à une syphilis en pleine activité, il en va tout autrement dans des affections peu virulentes comme la chorée. « Dans ce cas, dit-il, un assaut brusque de l'organisme par l'arsenic est inutile, sinon nuisible. »

Pourquoi un assaut brusque de la malade est-il inutile, alors que tous les auteurs s'accordent à reconnaître que l'arsenic, pour être efficace dans la chorée, doit être donné à hautes doses ? Quelle que soit la théorie adoptée, que l'on admette la nature nerveuse, infectieuse ou syphilitique de la chorée, il faut arriver le plus vite possible à des doses de 2 et 3 centigrammes d'arsenic pour obtenir un résultat. M. le Pr Marfan (thèse Cougnot), (1) M. Comby (thèse del Pozo) (2) arrivent en peu de jours à 25 et 30 grammes de liqueur de Boudin. M. Weill lui-même arrive le sixième jour du traitement à donner 3 centigrammes d'acide arsénieux incorporé à du beurre.

L'injection intraveineuse permet seule au médicament de pénétrer en totalité dans l'organisme et d'être porté rapidement au sein des tissus, qu'il s'agisse d'exer-

(1) Loc. Cit.
2 Loc. cit.

cer une action microbicide sur l'agent hypothétique de l'infection choréique ou de provoquer des réactions humorales et cellulaires qui aboutissent en fin de compte à la guérison. De plus le « 606 » absorbé à doses insuffisantes et d'une façon continue, ce qui est le cas pour les injections rectales, ne risque-t-il pas de provoquer une accoutumance de l'organisme et partant de devenir de plus en plus inactif ?

L'administration du salvarsan par le rectum n'est pas dangereuse : M. M. Mouriquand, Morel et Policard (1) ont montré que le «606» ne subit pas dans l'intestin aucune altération susceptible de donner naissance à un composé toxique, qu'il est arrêté le foie dont le rôle de défense contre les poisons est bien connu. On n'a jamais observé la thrombose des veines mésaraïques redoutée par M. Milian, (2) d'unefaçon toute théorique d'ailleurs.

Loin de nous l'idée de contester ces résultats, mais nous ferons remarquer que par la voie intraveineuse nous n'avons pas observé non plus de symptômes d'empoisonnement, et que l'élimination rapide dans ce cas nous donne toute sécurité. Nous serions presque tenté d'ajouter que cette rapidité d'élimination (sous réserve bien entendu du fonctionnement normal des reins) est pour nous une garantie que ne donne pas la méthode des injections intrarectales.

---

1) Mouriquand, Morel et Policard. — Commun. à la S. M. H. de Lyon. 4 et 11 juin 1912.

(2) Th. de Guénot. — Loc. cit,

Enfin les résultats cliniques sont loin de confirmer les conclusions de M. Weill. Si dans le cas visé plus haut il a obtenu une amélioration, cette amélioration ne fut que passagère. « Au bout de trois semaines, déclare-t-il, les mouvements ont reparu peu à peu sans atteindre le degré d'intensité qu'ils présentaient avant le traitement. Une nouvelle injection intrarectale de « 606 » les a atténués quelque temps, puis des rechutes successives sont apparues, cette fois moins influencées par notre thérapeutique. Il s'est agi en somme que d'une amélioration passagère, mais elle fut des plus nettes ».

MM. Nobécourt et Lemaire (1) ont traité plusieurs enfants par des lavements de 10 centigrammes d'arsénobenzol. Ils ont obtenu dans un cas une sédation manifeste de l'agitation choréique après le premier lavement ; mais les accidents ont réappuru et n'ont pas cédé à trois autres lavements, en même temps qu'évoluait une endocardite. Dans les autres cas l'action fut à peu près nulle.

Nul doute que ces insuccès n'auraient pas été enregistrés si l'on avait fait des injections intraveineuses ! Loin d'infirmer la valeur thérapeutique du salvarsan, ils prouvent l'insuffisance d'une méthode ne permettant d'absorber que des quantités trop faibles du médicament.

En résumé, la voie intraveineuse n'expose pas à plus d'accidents que la voie rectale. C'est la seule qui nous assure l'absorption rapide et intégrale de l'arsenobenzol

(1) Nobécourt et Lemaire. — Discussion à la S. M. H. 29 nov. 1912).

et qui nous permette d'obtenir le maximum d'effet thérapeutique.

On doit recourir à cette voie de préférence à toute autre, nous dirons même d'une façon exclusive.

## CHAPITRE III

### Exposé des résultats obtenus.

Les effets du salvarsan dans la chorée se sont montrés remarquables et constants, Quelle que soit l'intensité de l'agitation motrice, qu'il s'agisse d'une première atteinte ou de récidive, avec ou sans complication, on constate souvent dès la première injection, au plus tard après la deuxième, une diminution remarquable des mouvements choréiques. La guérison ne se fait pas attendre plus d'un mois, souvent même, le malade est guéri au bout de 15 ou 20 jours. Ces résultats sont remarquables, si l'on songe que la chorée livrée à son évolution naturelle a une durée de deux à trois mois, de six semaines dans les cas les plus favorables.

Nous relatons à la fin de ce travail les observations de chorées traitées par le salvarsan et le néosalvarsan.

Il nous paraît utile toutefois de donner ici une sorte de vue d'ensemble des résultats obtenus.

Von Bokay (1) guérit en quatre semaines une chorée très intense après une seule injection sous-cutanée de 20 centigrammes de salvarsan. L'amélioration se montre dès le cinquième jour.

Hainis (2) a pratiqué lui aussi chez ses malades des injections sous-cutanées de 20 centigrammes de « 606 » en émulsion huileuse. Sa première malade était à sa troisième crise de chorée ; cette crise très intense durait depuis 15 jours : l'amélioration fut sensible dès le deuxième jour qui suivit l'injection et la guérison obtenue en 18 jours. Une autre fillette, rhumatisante, dont la chorée durait depuis quatre semaines avec complication d'insuffisance mitrale, fut améliorée dès le troisième jour et guérie en 22 jours. Le troisième cas concerne un garçon dont la chorée très intense remonte à trois semaines : l'agitation commence à rétrocéder quatres jours après l'injection et la guérison est obtenue 15 jours après. A noter une nécrose au lieu de l'injection.

La petite malade de Mayerhofer, (3) atteinte depuis trois ans de chorée rebelle à tous les traitements, est améliorée après une injection intramusculaire de 25 centigrammes de salvarsan, et peut être considérée comme guérie 15 jours après une deuxième injection de 50 centigrammes.

1) Loc. citato.
(2) Loc. citato.
(3) Loc. citato.

Benno Hahn (1) obtient des succès encore plus rapides: en 12 jours, 28 jours, 8 jours enfin, il arrive à guérir des chorées assez intenses, compliquées chez deux malades de lésions de l'endocarde. Il administre le « 606 » par la voie intraveineuse, à faibles doses : 10 à 20 centigrammes.

La malade de Salinger (2), hérédo-spécifique et choréique à la fois, est guérie en 20 jours de sa chorée et de ses lésions syphilitiques. L'enfant est beaucoup plus calme le soir même de l'injection et peut se lever trois jours après.

Szametz (3) guérit en 23 jours une chorée récidivante, traitée sans succès depuis six mois par la liqueur de Fowler, avec une seule injection intraveineuse de 20 centigrammes de Salvarsan. L'amélioration est manifeste dès le 5e jour.

Pawlow (4), chez un jeune homme de 17 ans, atteint de chorée très intense avec insuffisance mitrale, fait trois injections intraveineuses de 10, 20 et 30 centigrammes de « 606 ». Le malade peut être considéré comme guéri au bout de 20 jours.

La malade de MM. Dufour et Loir (5) est améliorée après deux injections intraveineuses de 30 et 25 centigrammes de Salvarsan. Mais elle est en même temps

(1) Loc. citato.
(2) Loc. citato.
(3) Loc. citato.
(4) Loc. citato.
(5) Loc. citato.

nérédo-syphilitique, ce qui ôte au résultat une partie de sa valeur.

M. Weil (1) donne le « 606 » en lavements et obtient en 4 jours l'amélioration remarquable d'une chorée récidivante rebelle depuis deux mois aux autres traitements. Cette amélioration se maintient pendant trois semaines ; nous aurions certainement pu enregistrer un succès complet si l'on n'avait pas eu recours à la voie rectale.

Chez les malades traités par M. Pierre Marie et chez ceux que nous avons eu l'occasion d'observer dans son service, on fait une injection intraveineuse de néosalvarsan toutes les semaines. L'amélioration, très nette dès la deuxième injection, va s'accentuant et rarement il est nécessaire de faire plus de quatre piqûres ; le plus souvent, les malades sont à peu près guéris quand ils viennent pour la quatrième fois. La durée de la maladie est réduite à trois semaines ou un mois. Les troubles psychiques s'atténuent en même temps que l'incoordination motrice.

On observe de plus sous l'influence du salvarsan un *relèvement rapide et durable de l'état général* qui peut être mesuré à l'aide de la balance. Nous trouvons signalée dans la plupart des observations cette augmentation rapide du poids des sujets.

La première malade de Hainis (obs. II) quitte l'hôpital ayant engraissé de 1 kg. 500 ; une autre malade a gagné 1 kilo en 22 jours (obs. III).

(1) Loc. citato.

Benno Hahn note dans sa première observation obs. V) un gain de 1 k. 600 ; sa deuxième malade (obs. VI), difficile à alimenter, perdit d'abord 2 k. 500, mais elle regagna très vite son embonpoint primitif et pesait même à sa sortie 2 k. 500 de plus qu'à l'entrée.

La fillette soignée par Mayerhofer (obs. VIII) avait perdu 550 grammes lors de son dernier séjour à l'hôpital ; après la deuxième injection de salvarsan elle gagne une livre en 4 jours.

Ce résultat rapide est à rapprocher des constatations de M. Weill : sa petite malade augmenta de 720 grammes en 4 jours, après un lavement de 20 centigrammes de « 606 ». Les jours suivants elle gagna encore 250 grammes.

Mêmes effets chez les malades de M. Pierre Marie : dans certains cas ils ont engraissé de plus de 4 kilos (obs. XVII) de 3 kilos (obs. XX) ; les augmentations de poids de 3, 4 et 5 livres ne sont pas rares, elles sont notées dans la plupart des observations.

Mais le poids, pour être plus accessible à nos moyens de contrôle, n'est pas le seul critérium de cette action eutrophique du salvarsan. Sous l'influence du remède les malades peuvent s'alimenter ; ils reprennent de l'appétit, ne vomissent plus, leur nutrition se fait mieux. Leur facies perd cette expression d'abattement et de souffrance qui est le propre des chorées intenses ; ils se sentent plus vifs, les forces reviennent, leur teint devient frais et rose. Les anciens auteurs avaient déjà remarqué cette action stimulante de l'arsenic sur

les phénomènes de nutrition et d'assimilation, en particulier dans la chorée, et Gellé (1) avait noté que par le traitement arsenical « les enfants engraissaient, prenaient de la couleur et perdaient ce petit air opprimé et maladif que leur donne la chorée ». Il semble même que les mouvements choréiques retrocèdent plus lentement et persistent encore alors que l'état général est déjà très amélioré.

Ce relèvement de la nutrition et de l'état général est signalé par tous ceux qui ont fait usage de l'arséno benzol. Qu'on nous permette de rapporter ici quelques observations particulièrement démonstratives prises dans le service de M. Pierre Marie.

Obs. XVIII. — Emilienne W..., 18 ans. Première crise de chorée à l'âge de 12 ans, ayant durée quatre mois. Crise actuelle ayant débuté depuis un mois, très intense. *Vomissements. Céphalée.* Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien. Cinq injections intraveineuses de « 606 » (3 de 25 centigrammes, 2 de 30). La première le 16 décembre 1911, la dernière le 13 janvier 1912. Disparition de la céphalée et des vomissements. Diminution des mouvements choréiques dès la deuxième injection. Guérison complète après la dernière. Augmentation de poids de 2 k. 500.

Obs. XXIX. — Marcelle D..., 14 ans. Première atteinte de chorée datant de un mois. *Enfant pâle et très amaigrie, s'alimente très difficilement.* Cinq injections de de 35 centigram-

(1) Gellé. — Th. Paris 1860.

mes de néosalvarsan, la première le 3 août, la cinquième le 31 août 1912. Encore quelques mouvements des deux mains après la quatrième injection. Très bon état général.

Obs. XXXII. — Marie L..., seize ans et demi. Troisième attaque de chorée datant de cinq semaines. *Vomissements, anorexie, grande anémie.* Cinq injections de 25 centigrammes de « 606 », la première le 16 mars 1912, la dernière le 20 avril. Est complètement guérie après la quatrième injection. Ne vomit plus, a retrouvé tout son appétit.

Les syphiligraphes ont constaté eux aussi un accroissement du poids, un retour de l'appétit et des forces après les injections de « 606 », et ces modifications sont plus évidentes encore chez les syphilitiques anémiés et débilités. M. Jacquet (1) rapporte un bel exemple de cette action eutrophique du salvarsan chez un syphilitique tuberculeux ; il étudie avec M. Debat (2) les modifications de la formule urinaire consécutive, à l'emploi du « 606 » (augmentation de l'urée, baisse du taux de l'acide urique).

M. Guénot (3) fait dans sa thèse l'étude de la réaction sanguinée consécutive aux injections d'arsénobenzol. On constate dix minutes après une injection intraveineuse une diminution du nombre des hématies

(1) Jacquet. Communicat. à la S. M. H. 15 déc. 1911.

(2) Jacquet et Debat Annales de Dermat et Syphil. Tome II août sept. 1911 p. 449.

(3) Guénot, Thèse Paris 1912.

allant de 100 mille à 500 mille, diminution due à une dilution plus grande du sang et à une hématolyse passagère. Mais cette réaction est de courte durée, et deux ou trois heures après on note une hyperglobulie persistant deux à trois mois, parfois davantage, dépassant parfois un million de globules rouges et surtout nette chez les sujets anémiés. Parallèlement à l'augmentation du nombre des hématies on note une augmentation de la résistance globulaire et du nombre des leucocytes. M. Guénot a observé enfin que, même après une seule injection intraveineuse, le sang coulait plus rouge par les veines : les gaz du sang ne paraissant pas modifiés, ce phénomène est dû sans doute à une hyperglobulie et à une augmentation notable du taux d'hémoglobine.

Nous n'avons pas fait pour notre part de recherches sur le sang ni l'urine de nos malades : c'est là évidemment une lacune. Toutefois la clinique nous autorise à supposer que chez les choréiques le salvarsan et le néosalvarsan exercent sur l'hématopoièse et les phénomènes nutritifs des effets analogues à ceux que l'on a observés chez les syphilitiques.

Notre exposé serait incomplet et notre démonstration insuffisante si nous n'essayions de comparer les résultats obtenus par le « 606 » avec ceux obtenus par les autres méthodes.

Nous ne voulons pas entrer dans le détail des multiples traitements employés jusqu'ici. Certains agents thérapeutiques, tels que la strychnine, sont complètement abandonnés. D'autres, comme le chloral et le tar-

tre stibié, ont réussi dans certains, cas mais comptent aussi bien des insuccès. De plus le chloral est dangereux chez les malades atteints de lésions cardiaques, et l'émétique amène une dépression, une asthénie générale dangereuses si le sujet n'est pas très vigoureux.

L'antipyrine a réussi parfois à modérer les troubles musculaires. A la dose de 50 centigrammes par année d'âge, elle guérit la chorée en 37 jours (d'après Leroux), de 15 à 19 jours (d'après Legroux et Tixier). Mais elle échoue bien souvent dans les cas graves, n'empêche pas des récidives souvent rebelles, est dangereuse enfin chez les sujets dont les appareils digestif et urinaire sont tarés. Jointe au repos et à l'isolement, elle peut abréger l'intensité et la durée de certaines chorées, mais ses nombreux insuccès nous empêchent de la considérer comme un médicament héroïque dans l'affection qui nous occupe.

Reste l'arsenic que ses succès presque constants ont fait en quelque sorte le spécifique de la chorée. Certes le traitement arsenical employé jusqu'ici a guéri bien des enfants, et loin de nous l'intention d'en faire le procès. Nous essaierons de montrer toutefois, observations en mains, que le salvarsan est un composé arsenical plus actif que ses prédécesseurs, qui a réussi dans des cas rebelles à toute autre thérapeutique.

La liqueur de Fowler est employée surtout à l'étranger, à la dose de X à XII gouttes par jour. Elle ne réussit pas toujours, témoins les observations de Von Bokay, Hainis, Mayerhofer, Szametz. Si l'on en prolonge l'em-

ploi, on risque de provoquer des phénomènes d'intolérance : la malade de Mayerhofer (obs. VIII), à la suite d'injection de trop fortes doses de liqueur de Fowler eut des vomissements puis de la mélanodermie.

Les accidents sont plus à craindre encore avec la liqueur de Boudin, car on la donne par quantités très élevées, jusqu'à 30 et 35 grammes par jour. On ne s'arrête qu'à la limite de l'intoxication, lorsque les troubles digestifs indiquent que l'organisme est saturé. La maladie est jugulée assez rapidement par ce moyen : en 23 jours (Marfan, Cougnot) (1), en 11 jours (Comby, del Pozo) (2). Nous ferons remarquer toutefois que si le traitement dure 11 jours, d'après la méthode de M. Comby, l'évolution de la maladie est plus longue en réalité, car il est nécessaire de maintenir quelques jours encore l'enfant au lit et au repos absolu pour parfaire la cure. (del Pozo).

Nous n'insisterons pas sur l'inconvénient de maintenir les enfants au lit et au régime lacté. Ce qui est plus grave, c'est que si la liqueur de Boudin guérit la chorée, elle lui substitue presque toujours une intoxication arsenicale. Cette intoxication, en général peu dangereuse, peut se borner aux troubles digestifs. Mais des accidents plus graves peuvent éclater à l'improviste et sans être précédés de vomissements : albuminurie, bronchites, laryngites, conjonctivites, éruptions diverses, et surtout des troubles nerveux souvent rebelles (trou-

(1) Loc. citato.
(2) Loc. cit.

bles de la sensibilité, paralysies tardives, troubles trophiques. (1)

Le cacodylate de soude et l'arrhénal constituent un progrès, puisqu'ils permettent de donner à doses massives de l'arsenic sous forme de composé organique, par conséquent moins toxique. M. Detcheff (2) déclare dans sa thèse que ce traitement demande quatre semaines environ pour les chorées moyennes, six semaines, deux mois et plus pour les chorées récidivantes ou compliquées de troubles mentaux et de parésies. Les résultats sont encourageants ; on note pourtant des insuccès. M. Netter n'a pas obtenu de résultats appréciables (3), M. Rocaz, (de Bordeaux) a eu un résultat douteux, M. Habar (4) a même observé une fois l'aggravation de la maladie. Enfin les malades ne sont pas par cette méthode totalement à l'abri des accidents d'intoxication, surtout s'ils présentent des lésions du foie et des reins ; on a observé parfois des éruptions et M. le Pr Weill rapporte un cas de paralysie.

Le beurre arsenical amène en général une amélioration vers le 10e ou 12e jour, avec guérison le 25e, Pilliot (5) ; les accidents sont rares et les plus graves qui furent constatés se sont bornés à des éruptions. Outre l'inconvénient d'une préparation méticuleuse et

(1) Lesbroussart. — Thèse Paris 1908.
(2) Loc. cit.
(3) *Bulletin Ac. de Méd.* 10 décembre 1912.
(4) Loc. citato.
(5) Loc. citato.

assez compliquée, ce traitement ne réussit pas toujours. M. Pilliot note 3 insuccès sur 48 cas, et M. Weill avait traité sans grands résultats pendant deux mois, avant d'avoir recours au « 606 », la petite malade dont nous donnons plus loin l'observation (obs. XIII).

Ce qui nous a frappé le plus, en effet, dans l'action du salvarsan, c'est qu'il réussit dans des cas paraissant désespérés, où les autres médicaments ont échoué.

Le cas le plus typique est celui de Mayerhofer. Sa malade, à la suite d'une crise de rhumatisme, est prise de chorée. Cette chorée dure depuis près de trois ans, avec des périodes d'amélioration et des rechutes. On a essayé en vain tous les traitements : aspirine, antipyrine, bromure de sodium, bains, isolement dans une pièce obscure, et surtout liqueur de Fowler. Celle-ci est donnée à de si fortes doses qu'elle provoque des vomissements, puis de la mélanodermie. Malgré tout, l'agitation tend à augmenter, l'état général est précaire, l'anémie très prononcée, la chorée se complique d'insuffisance mitrale. Sous l'influence du salvarsan les mouvements choréiques rétrocèdent rapidement, l'anémie diminue, et un mois après la dernière injection l'enfant peut être considérée comme guérie.

Même remarque pour le malade de Szoametz : ce garçon, atteint depuis six mois d'une récidive de chorée traitée sans succès par l'arsenic, très anémié ; incapable de quitter son lit, peut se lever 5 jours après avoir reçu dans ses veines 20 centigrammes de « 606 ». 23 jours après il peut aller à l'école ; « son poids a aug-

menté notablement et sa figure est devenue fraîche et rose ».

Même chose pour la malade de M. Weill, dont nous avons parlé plus haut : alors que tous les traitements restaient impuissants, l'arseno-benzol amène en 4 jours une amélioration remarquable.

L'observation de von Bokay a la valeur d'une expérience : tandis que la malade qui a reçu du « 606 » est guérie en 28 jours, une autre fillette du même âge, dont la chorée est beaucoup moins intense, est loin d'être guérie au bout de la même époque après avoir absorbé 178 gouttes de liqueur de Fowler.

Hainis a traité lui aussi trois malades par la liqueur de Fowler, en même temps qu'il faisait des injections sous-cutanées de salvarsan aux trois autres enfants dont nous avons parlé. De la comparaison de ces six cas, il ressort qu'après l'injection de salvarsan l'amélioration survient avec une rapidité étonnante, et que l'atténuation des mouvements choréiques est beaucoup plus marquée avec le « 606 » qu'avec tout autre médicament. Le contraste est frappant entre l'agitation des premiers jours et le calme qui succède à l'emploi de l'arseno-benzol. Dans les trois cas traités par le « 606 », l'amélioration s'est manifestée au bout de 2, 3 et 4 jours ; avec la liqueur de Fowler elle n'est apparue qu'après 4, 4 et 9 jours. Avec le salvarsan la guérison complète est survenue au bout de 15, 18 et 22 jours ; avec la liqueur de Fowler elle a demandé 21, 22 et 36 jours. Cet auteur fait des réserves sur les accidents de né-

crose cutanée consécutifs aux injections, accidents que nous n'observons plus avec les injections intraveineuses.

M. Pierre Marie eut affaire lui aussi à des chorées très intenses et souvent récidivantes. Nous trouvons dans ses observations qu'il s'agissait sept fois d'une troisième atteinte, cinq fois d'une deuxième. Dans un cas même le même le malade est à sa quatrième crise (obs. XIX): très amélioré après la deuxième injection, il n'a malheureusement pas voulu continuer le traitement.

Nous constatons que souvent aussi les troubles moteurs qui duraient depuis un mois et plus sans modification appréciable disparaissent au bout de deux ou trois injections de néosalvarsan. L'observation suivante est caractéristique, et nous ne pouvons mieux faire que de la reproduire.

Obs. XXIV. — Henri B..., 16 ans. Chorée intense ; troisième attaque *durant depuis trois mois*. Cinq injections de 20 et 25 centigrammes : la première le 16 mars 1912, la dernière le 20 avril. Les mouvements ne sont pas très modifiés par les deux premières injections, l'enfant s'alimente très bien. Lorsqu'il revient pour la cinquième injection, il a augmenté de 2 kilos depuis le début du traitement et ne présente plus que quelques mouvements de la main droite.

Les insuccès sont rares avec le salvarsan ou le néosalvarsan, et pour ainsi dire exceptionnels. MM. Nobécourt et Lemaire (1) n'ont pas obtenu de résultats avec

(1) Bulletin de la S. M. H. 29 nov. 1912.

les injections rectales de « 606 » et c'est compréhensible. M. Weil lui aussi a constaté des rechutes chez sa malade, mais il avait recours à la voie rectale. M. Nobécourt, (1) dans un cas suivi avec M. Darré, a provoqué une recrudescence des mouvements avec une injection intraveineuse : cette recrudescence, déjà notée par Benno Hahn, n'a rien qui doive nous alarmer, et M. Nobécourt ne dit pas s'il a continué le traitement.

Enfin nous avons eu un insuccès chez un malade atteint depuis trois ans de troubles nerveux et psychiques, qui tremblait davantage depuis deux mois. Il s'agissait du type clinique décrit par Brissaud sous le nom de chorée variable des dégénérés, et cet insuccès ne peut être mis au passif de la méthode (obs. XLI).

Nous avons déjà dit au précédent chapitre que les accidents relatés jusqu'ici furent très bénins. Les injections hypodermiques ont amené des inflammations avec nécrose cutanée ; les injections intraveineuses n'occasionnèrent aucun accident local. A part une éruption scarlatiniforme avec température à 39°, qui disparut en 48 heures, (obs.XXXVI), nous ne relevons pas le moindre symptôme alarmant. Benno Hahn signale une aggravation passagère de l'agitation choréique, et Szametz note une légère diarrhée deux heures après l'injection. Le salvarsan et le néosalvarsan, bien maniés, se sont montrés inoffensifs chez les choréiques. Nous avons fait remarquer aussi que l'endocardite et la gravidité n'étaient

(1) Bulletin de la S. M. H. 29 nov. 1912.

nullement des contre-indications à l'emploi de l'arsenobenzol.

On voit donc par les observations publiées jusqu'à ce jour que le salvarsan et le néosalvarsan, en injections intraveineuses, constituent le traitement de choix de la chorée de Sydenham. Le néosalvarsan, plus facile à préparer et mieux toléré par l'organisme, doit être pour ces raisons préféré au salvarsan.

## CHAPITRE IV

## Comment le salvarsan agit-il dans la chorée ?

### Discussion sur l'origine syphilitique de la Chorée de Sydenham

On a voulu dans ces derniers temps faire de la chorée une manifestation de la syphilis héréditaire. M. Milian (1) surtout s'est attaché à le démontrer lors de récentes discussions à la Société médicale des hôpitaux. On comprend que si la théorie de M. Milian est vraie, le salvarsan ne doit ses effets remarquables dans la chorée qu'à ses propriétés antisyphilitiques : il est dès lors inutile de voir dans ces faits une application nouvelle du « 606 ».

1) Milian. — Communic. à la S. M. H. (28 juin, 5 juillet, 29 nov. et 6 déc. 1912).

M. Milian se base sur une série de 15 observations, les unes personnelles, d'autres prises dans les divers hôpitaux d'enfants de Paris. Il étudie chaque sujet à divers points de vue :

*Pour le malade*, recherche des stigmates et des antécédents syphilitiques, recherche de la réaction de Wassermann, du rhumatisme, des cardiopathies ;

*Pour les parents* (père et mère) recherche des signes et des antécédents syphilitiques, recherche de la réaction de Wassermann.

Il assemble enfin les résultats de ses observations et complète les renseignements les uns par les autres ; si un enfant, par un exemple, a un Wassermann négatif, quoique né de père syphilitique, cet enfant a tout de même le droit d'être classé parmi les hérédo-spécifiques.

M. Milian est arrivé par ce moyen à classer ses choréiques en trois catégories :

a) *Syphilitiques certains*, chez lesquels, ou bien le Wassermann est positif, ou bien la syphilis des parents antérieure à la naissance est certaine, ou à plus forte raison chez lesquels les deux sont réunis.

b) *Syphilitiques probables*, chez lesquels les stigmates dystrophiques sont flagrants (déformations dentaires, osseuses, crâniennes, kératites, surdité, soudure du lobule des oreilles, etc...)

c) *Syphilitiques douteux*, chez lesquels les stigmates dystrophiques sont peu accusés et ne sont pas uni-

versellement admis (gracilité, infantilisme, arrêts de développement, malformations diverses).

Si l'on excepte un cas où la chorée évoluait en même temps qu'une syphilis acquise (laquelle se traduisait par des syphilides pigmentaires du cou avec adénite cervicale et Wassermann positif), M. Milian arrive aux résultats suivants :

Sur 15 choréiques :

syphilitiques certains : 11, soit 73,33 o/o.
syphilitiques probables : 2, soit 13,33 o/o.
syphilitiques douteux : 2. soit 13,33 o/o.

Le rhumatisme ne fut rencontré que 3 fois sur 15. Dans deux cas il s'agissait de vagues douleurs analogues aux douleurs de croissance, lesquelles peuvent aussi bien relever de l'hérédo-syphilis (Fournier) ; le troisième enfant présentait les lésions typiques du rhumatisme déformant à type d'extension, compliquées d'insuffisance mitrale, mais chez lui la réaction de Wassermann était positive.

M. Milian apporte encore trois observations. L'une, de M. Apert (1), concerne une fillette de 14 ans, hérédo-spécifique manifeste, morte de chorée, avec gomme syphilitique de la rate et traînées d'infiltration gommeuse dans le foie constatées à l'autopsie.

L'autre observation est du Dr Rizat (2). Une fillette née de parents syphilitiques, indemne de tout stigmate de spécificité à la naissance et les années suivantes,

1. Bulletin de la S. M. H. 28 juin 1912.
2. Rizat. Annales des Mal. vénériennes. août 1912. p. 569.

fut atteinte à l'âge de 10 ans d'une chorée assez intense guérie en 15 jours par le traitement mixte (NaI et onguent napolitain).

La dernière observation, du Dr Milliet (1), est caractéristique. Une femme a eu d'un premier mariage trois enfants bien portants ; son mari meurt d'accident. Elle se remarie en 1899 et donne naissance à un enfant bien constitué. En 1901 son second mari contracte la syphilis et la lui communique : en 1906 nait un enfant, syphilitique à la naissance, qui est soigné pendant trois ans par des frictions d'onguent napolitain, puis reste sans traitement, lorsqu'en 1911 éclate la chorée.

M. Babonneix (2), sur 145 cas de chorée recueillis dans le service de M. le Pr Hutinel, a trouvé 36 fois des raisons de penser à l'hérédo-syphilis.

Il a noté 3 fois la syphilis du père, 27 fois des éléments de présomption (avortements uniques ou répétés, multiléthalité infantile), 3 fois des altérations osseuses ou dentaires ; 7 fois le malade lui-même ou ses frères et sœurs étaient nés avant terme. Enfin dans 4 cas il s'agissait d'enfants avec atteintes antérieures de rhumatisme articulaire aigu, mais suspects en même temps d'hérédo-syphilis.

Signalons pour être complet les cas de chorée chez des syphilitiques héréditaires rapportés par M. Ingelrans (3) (de Lille) ; observations de Kowalewski, Brü-

(1) *Bulletin de la S. M. H*, 29 nov. 1912.

(2) *Bulletin de la S. M. H*, 6 déc. 1912.

(3) Ingelrans. — *Gaz. des Hôpitaux*, 28 mai 1904. p. 598.

ning (de Leipzig), Mettler, Alison, Nonne. M. le Pr Gaucher dans ses leçons cliniques cite également quelques cas analogues ; l'observation de MM. Brissaud et Gy (concernant une malade 19 ans, fille de paralytique générale, paralytique elle-même, qui à plusieurs reprises fut atteinte de chorée) rentre plutôt dans le cadre des chorées symptomatiques.

Enfin ces jours derniers, MM. H. Grenet et Sédillot (1) ont présenté à la Société médicale des Hôpitaux une fillette atteinte de chorée de Sydenham, dont les père et mère sont notoirement syphilitiques ; cette fillette présente un Wasserman positif et une iritis en évolution. Notons cependant qu'à cette même séance fut présentée une autre petite choréique chez laquelle rien n'a permis de suspecter la syphilis.

Les conclusions de M. Milian sont séduisantes, et quand on connaît la fréquence avec laquelle la syphilis frappe le système nerveux et la variété d'accidents auxquels elle donne lieu, on est tenté de faire entrer la chorée dans le cadre des manifestations tardives de l'hérédo-syphilis.

Il est des cas où la syphilis ne peut être niée : un enfant né de parents notoirement syphilitiques ou qui présente un Wassermann positif est très certainement hérédo-syphilitique. Mais on aurait tort de vouloir généraliser et de classer sans preuves suffisantes, un enfant dans la catégorie des syphilitiques héréditaires.

Il faudrait examiner dans quelle mesure les stigma-

(1) *Bulletin de la S. M. H,* 17 janv. 1913.

tes de dégénérescence sont fonction de syphilis héréditaire. De ce qu'un enfant a des dents crénelées, une voûte palatine ogivale, des retards de développement, des douleurs para-articulaires, on aurait tort d'inférer qu'il s'agit dans tous les cas d'hérédité spécifique. Ce sont des éléments de probabilité, non de certitude, qui ont surtout de la valeur lorsque plusieurs stigmates sont réunis chez le même sujet.

Le rhumatisme prend bien souvent chez l'enfant la forme fruste : le petit malade se plaint de vagues douleurs, et tout à coup une endocardite vient démontrer la nature rhumatismale de ces douleurs (Marfan) (1).

La syphilis, pour en être la cause la plus fréquente, n'est pas la seule à invoquer en cas d'avortements ou de multiléthalité infantile.

Nous opposerons surtout aux faits de M. Milian les cas plus nombreux où des enfants sont atteints de chorée sans que rien dans les signes cliniques ni dans les réactions humorales permette de songer à la spécificité. Pour nous borner à nos observations, nous trouvons deux cas seulement de syphilis avérée : celui de Salinger et celui de MM. Dufour et Loir. Par contre nous trouvons quatre fois le rhumatisme dans les antécédents des malades (Hainis, Mayerhofer, Benno Hahn, Szametz). La malade de Von Bokay fut atteinte trois ans avant sa première crise de chorée, de poliomyélite ayant laissé une atrophie de la cuisse gauche. On sait

(1) Marfan. — Semaine médicale, 1897, p. 153.

que la poliomyélite est d'origine infectieuse et non syphilitique.

Dans une observation de Benno-Hahn (observation VII) nous relevons une amygdalite chez la mère, et chez la malade l'amygdale gauche est enflammée pendant qu'évolue la chorée. L'amygdalite est due à une infection banale et rien dans ce cas ne fait penser à la syphilis.

M. Pierre Marie n'a jamais eu de raison de suspecter la syphilis chez les choréiques déjà nombreux soumis aux injections de salvarsan et de néosalvarsan. On a recherché plusieurs fois la réaction de Wassermann : (8 fois dans les cas déjà publiés et 2 fois dans nos observations personnelles. Ces 2 dernières réactions furent recherchées dans le sang les autres dans le liquide céphalo-rachidien. Constamment cette recherche fut négative. Notons aussi un Wassermann négatif chez la malade de Magerhofer (obs. VIII).

On nous objectera que le Wassermann est très souvent négatif chez les hérédo-syphilitiques surtout dystrophiques et dépourvus de manifestations cutanées (Milian et Girauld) (1). M. Merklen (2) a apporté une observation de chorée chez un syphilitique héréditaire avec Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien, MM. Francioni et Menabuoni (3) de Florence) concluent de leurs nombreuses recherches portant sur 410 réactions que « le résultat négatif de la réaction de

(1) Loc. cit.

(2) Bulletin de la S. M. H. 29 nov. 1912.

(3) Francioni et Menabuoni. — Comm. au Congrès italien de Pédiatrie : Palerme, avril 1912. (in Pédiatrie pratique, 25 avr. 1912).

Wassermann n'a pas du tout d'importance décisive pour faire exclure la syphilis ».

Cependant ces auteurs eux-mêmes ont toujours obtenu une réaction négative dans des maladies à étiologie mal connue, mais évoluant chez des enfants ne présentant aucun stigmate d'hérédo-syphilis (rachitisme, athrepsie, encéphalopathies diverses). La réaction se montra négative chez les parents de ces enfants.

Sans doute un Wassermann négatif ne nous permet pas de nier d'une façon absolue l'influence de l'hérédité syphilitique. Cependant n'est-il pas excessif de voir dans tout choréique un spécifique héréditaire, la recherche de la réaction de Wassermann restant presque toujours infructueuse dans le liquide céphalo-rachidien, dernier refuge du spirochète, et la chorée étant accompagnée dans bien des cas de symptômes qui n'ont rien à faire avec l'infection syphilitique ?

Même si la chorée apparaît chez un hérédo, il serait prématuré de conclure que chez cet enfant la chorée est d'origine syphilitique. M. Claude (1) a retrouvé dans ses observations de la Salpêtrière l'hérédité tuberculeuse dans une proportion de 40 p. 100, et pourtant il ne voit nullement dans l'infection tuberculeuse la cause de la chorée. Nous rappellerons aussi l'observation de M. Merklen qui trouva un Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien d'une petite choréique présentant des lésions d'hérédo-syphilis en évolution.

M. Milian soutient que les cardiopathies, si fréquen-

1. Bulletin de la S. M. H. 29 nov. 1912.

tes dans la chorée, sont dues le plus souvent à la syphilis héréditaire ; on connaît bien aussi le rétrécissement mitral des hérédo-spécifiques, sur lequel a insisté M. Chauffard dans une récente clinique.

Mais la syphilis aime l'aorte et frappe plus rarement la valvule mitrale ; au contraire nous trouvons dans la chorée des lésions siégeant de préférence à la valvule mitrale. Nous relevons dans nos observations : une fois un souffle systolique de la base chez une jeune fille ayant des antécédents rhumatismaux (obs. V, Benno Hahn), cinq fois des lésions mitrales dont un cas avec insuffisance et rétrécissement combinés (obs. VII. Benno Hahn). De plus nous trouvons des antécédents rhumatismaux chez deux malades atteintes d'insuffisance mitrale (obs. III-Hainis ; obs. VIII, Mayerhofer). Il n'y a aucune raison de voir dans la syphilis la cause de ces endocardites.

L'endocardite revêt dans certains cas de chorées infectieuses, rares fort heureusement, le type d'endocardite maligne, ulcéreuse, végétante et emboligène l'infection peut gagner le myocarde et le péricarde. Ces lésions diffuses traduisent un état d'infection aigüe et généralisée qui ne se voit guère dans la syphilis héréditaire, surtout dans ses manifestations tardives (et la chorée serait du nombre).

Tout en reconnaissant que la syphilis héréditaire peut atteindre le cœur, nous croyons avoir le droit d'affirmer que les endocardites observées si souvent au cours de la maladie relèvent d'une infection autre que l'infection syphilitique. Le rhumatisme lui-même ne suffit pas à expliquer tous les cas, et si l'on admet avec la plupart

des médecins à l'heure actuelle la nature infectieuse de la chorée, on comprendra qu'un agent pathogène assez virulent puisse déterminer à la fois l'incoordination motrice et les lésions de l'endocarde.

M. Milian reconnaît lui-même que la chorée n'est pas une simple névrose, mais une maladie organique d'origine infectieuse. Nous sommes d'accord avec lui sur ce point que les recherches cliniques et anatomo-pathologiques de ces dernières années sont venues confirmer.

Au point de vue clinique, on a observé dans certains cas des signes d'irritation pyramidale (signe de Babinski, signe d'Oppenheim, hypotonie musculaire (obs. VII) flexion combinée de la cuisse et du tronc, paralysies diverses), d'autres fois des symptômes indiquant une altération des fonctions du cervelet (adiadococinésie, asynergie, dysmétrie, syncinésie). Tous ces signes paraissent bien être la conséquence de la localisation sur certains territoires nerveux d'une infection ou d'une intoxication, mais pourquoi cette infection serait-elle fatalement la syphilis ?

On n'observe pas dans la chorée les paralysies oculaires pathognomiques de la syphilis. Chez trois malades d'Hainis, en particulier, l'examen de l'œil ne fit rien découvrir d'anormal. MM. Cruchet et Philippe (1) ont pourtant noté l'hippus, assez fréquent dans le tabès et la paralysie générale ; M. Babonneix (2) a trouvé dans un cas un léger retard de la réaction pupillaire à la lumière. Sans vouloir entrer dans la discussion des cas d'Argyll

(1) Gazette des Hôpitaux, 16 nov. 1912.
(2) Loc. cit.

rencontrés en dehors de la syphilis (3), nous ferons observer que ce signe n'était qu'ébauché et qu'il y a loin d'une seule observation à la constance de sa présence dans la syphilis.

Les réflexes sont parfois abolis dans la chorée, mais dans bien des cas, aussi ils sont normaux, parfois même exagérés, comme chez la malade de Mayerhofer (abolition du réflexe cornéen, d'origine hystérique probable, avec exagération des réflexes rotuliens).

La chorée revêt dans sa marche les allures d'une maladie infectieuse, et nous avons vu ce qu'il fallait penser des endocardites qui viennent si souvent la compliquer. L'évolution cyclique de la maladie, les rechutes fréquentes, la fièvre que l'on rencontre dans certains cas plaident en faveur de cette thèse. Enfin les chorées mortelles avec hyperthermie, accélération du pouls, albuminurie, érythèmes infectieux, agitation maniaque faisant place à la stupeur finale, font penser aux grandes septicémies ou au rhumatisme cérébral, et ne rappellent en rien l'évolution de la syphilis maligne.

L'anatomie pathologique à son tour nous montre, dans les autopsies qui ont pu être pratiquées, des lésions de méningo-encéphalite légère intéressant surtout le cortex cérébral et la voie pyramidale (André Thomas) ainsi que les noyaux opto-striés (Landouzy, Meynert, Méry et Babonneix) et la partie dorsale de la moelle (Rokistanky, Gray). Ces lésions très diverses, diffuses et légères, ne ressemblent que de très loin aux ménin-

(3) Fr. Rose. — *Semaine médicale*, 1912, n° 49.

gites scléro-gommeuses et aux artérites produites par la syphilis.

MM. Sicard et Babonneix, M. Carrière ont noté parfois dans la chorée de la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. Mais cette lymphocytose est peu marquée et inconstante, elle manque la plupart du temps. MM. Guillain, Claude n'ont jamais trouvé au cours de nombreux examens l'hypertension, l'hyperalbuminose et la lymphocytose caractéristiques des réactions méningées en présence du spirochète.

Il n'est pas établi à l'heure actuelle que la chorée de Sydenham soit une entité morbide spécifique, comme la fièvre typhoïde ou la diphtérie ; elle n'est pas non plus une simple névrose, mais un syndrôme relevant d'agents infectieux multiples. Certains auteurs ont cru voir le microbe spécifique de l'infection choréique (diplocoque capsulé et lancéolé de Demnel, diplocoques de MM. Triboulet et Apert, long bacille cilié de Pianese) ; d'autres ont voulu localiser les lésions à l'écorce rolandique (expériences de Roncoroni) (1). Ces conclusions nous semblent prématurées : qu'il y ait prédominance des lésions dans les centres moteurs, nous ne le nions pas, mais les divers troubles moteurs, réflexes et psychiques, les complications infectieuses (endocardites, fièvre, érythèmes, etc.) nous montrent que le même agent pathogène peut, suivant sa virulence et sa diffusion dans l'organisme, frapper à la fois ou successivement la zone rolandique, les centres psychiques, la moelle,

(1) Voir Hutinel - Traité des maladies de l'enfance - art. chorée.

les méninges, l'endocarde. Quant à la nature même de cet agent pathogène, elle nous est encore inconnue. Le rhumatisme, invoqué par Germain Sée, est absent bien des fois ; il est probable que de multiples infections peuvent déclancher l'incoordination choréique, si des microbes doués de virulence suffisante trouvent un terrain favorable.

La question de terrain joue, en effet, un rôle considérable dans la genèse des maladies, et la chorée ne saurait faillir à cette loi générale. L'hérédité neuro-arthritique n'est pas un vain mot ; la croissance, la chloro-anémie si fréquente chez les jeunes filles créent dans l'économie, dans le système nerveux en particulier, des conditions de moindre résistance ; de même la grossesse, qui surcharge en outre l'organisme de déchets toxiques. On doit reconnaître enfin le rôle des émotions comme causes occasionnelles.

Les conditions sont multiples, on le voit, qui président au déterminisme de chaque cas particulier. La syphilis a une importance qu'il serait injuste de méconnaître : elle prépare le terrain chez les hérédo-spécifiques, parfois même le spirochète peut suffire tout seul à produire le syndrôme choréique, et certaines observations nous paraissent irréfutables. Mais il serait téméraire de vouloir généraliser et faire toujours de la chorée une manifestation syphilitique. Assez de méfaits déjà sont imputables à la vérole, dont le champ d'action s'étend malheureusement chaque jour davantage. At-

tendons de nouvelles preuves avant de lui attribuer une affection rattachée jusqu'ici à d'autres origines.

### Essai d'explication des effets du salvarsan dans la chorée

Il nous reste à discuter un dernier argument de M. Milian. L'arsenic, nous dit-il, agit merveilleusement sur la chorée, et le salvarsan compte déjà à son actif des succès remarquables. Trousseau (1) a guéri une chorée grave par le calomel à doses refractées et signale les bons effets du tartre stibié. M. Milian lui-même rapporte deux cas rapidement améliorés par le traitement mixte (Hg et KI), et il conclut qu'il est réellement remarquable que ces trois spécifiques, de la chorée : le mercure, l'antimoine et l'arsenic, soient également des spécifiques de la syphilis ».

Nous ne voulons pas nous attarder ici à comparer la valeur des divers traitements de la chorée et de la syphilis par le mercure, l'arsenic, le tartre stibié.

Pour nous borner au salvarsan, il est certain qu'on peut être frappé de son efficacité remarquable dans la chorée de Sydenham. Sommes-nous pour cela autorisés à conclure qu'il y a identé de nature entre les deux maladies ? Avec un tel raisonnement on arriverait à confondre dans un même groupe les affections les plus disparates. On devrait dire, par exemple, que la fièvre récu-

(1) Trousseau. Cliniques médicales. Tome II, p. 225.

sente, le paludisme, la tuberculose elle-même ne sont que des manifestations syphilitiques, puisque le salvarsan compte des succès dans la thérapeutique de ces diverses maladies.

Mais si la chorée n'est pas d'origine syphilitique, comment expliquer les heureux effets du salvarsan ?

Nous devons avouer que nous sommes réduits sur ce sujet à des hypothèses. On n'a pas encore, à notre connaissance, découvert le microbe ou parasite spécifique de la chorée, et l'on ne saurait invoquer ici une destruction de spirochètes pour expliquer la guérison. Il n'est pas impossible toutefois l'arsenobenzol, en tant que composé arsenical antiparasitaire, ait exercé une action antitoxique sur l'agent pathogène probable de la chorée de Sydenham.

En tout cas, la plupart des médecins s'accordent à reconnaître que l'arsenic est pour la chorée un médicament héroïque, qu'on nous permette l'expression. L'action du salvarsan ne diffère donc, à notre avis, que par une intensité et une efficacité plus grande de celle des préparations arsenicales employées avant lui.

Ces vertus de l'arsenic furent bien mises en lumière par les remarquables communications de M. le Professeur Gautier à l'Académie de Médecine (1). Qu'on nous permette de nous en inspirer pour tenter une explication des résultats de l'arsenobenzol dans la chorée.

Nous venons de parler de l'action antiparasitaire pos-

(1) *Bulletin de l'Académie de Médecine*. 2 et 9 juillet 1901, 11 février 1901.

sible du salvarsan, et nous avons longuement insisté dans le chapitre précédent sur son influence eutrophique sur l'état général.

M. Gautier a montré qu'à doses thérapeutiques, l'arsenic, et surtout l'arsenic en combinaison organique, « l'arsenic latent », stimule la nutrition générale, excite l'appétit, produit un meilleur fonctionnement des organes. Sous son influence, le nombre des hématies augmente rapidement (Widal et Merklen) (1), il régularise les oxydations et enraye les déperditions anormales de l'organisme.

« L'arsenic agit donc en excitant la reproduction de cellules nouvelles qui, grâce à leur jeunesse même, résistent dès lors aux agents pathogènes qui auraient atteint des cellules vieillies. » (A. Gautier) (2).

L'arsenic, avons-nous dit, régularise les oxydations : l'oxygène absorbé augmente, l'acide carbonique diminue. Or les toxines diminuent ou disparaissent dans les milieux où prédominent les phénomènes d'oxydation.

En résumé, les arsenicaux agissent « en excitant la reproduction des cellules, multipliant les hématies, rajeunissant les tissus et conférant à l'économie une extraordinaire résistance aux déchéances de cause morbide ».

Ne pourrait-on aller plus loin et supposer une action élective de l'arsenic sur le système nerveux, dans la chorée en particulier ?

---

[1] Voir Benoist. Thèse de Paris, 1900.

[2] Loc. cit.

M. Gautier a trouvé de l'arsenic à l'état normal dans les tissus ectodermiques et dans certains cas jusque dans les centres nerveux : il était tout indiqué d'essayer les arsenicaux dans les maladies provenant de troubles de la nutrition atteignant la moelle, le cerveau ou les nerfs.

De plus l'arsenic, ingéré à faibles doses, se substituerait partiellement au phosphore des lécithines et des nucléïnes dans les éléments nerveux, les globules blancs et en général dans tous les noyaux nécessaires.

Il est intéressant de constater cette localisation de l'arsenic sur le tissu nerveux et de noter en même temps ses heureux effets dans la chorée. Comment agit-il ? Amène-t-il un certain degré de paralysie ? Cela nous paraît peu probable puisque les malades qui ont reçu du salvarsan ont pu guérir sans accidents paralytiques. Nous ne pouvons pour l'instant donner d'explications plus complètes.

Ce furent ces connaissances sur l'action de l'arsenic et les résultats obtenus depuis longtemps dans la chorée qui avaient engagé von Bokay à essayer le salvarsan chez sa petite malade (obs. I). Il est nécessaire, en effet, pour réussir à calmer l'incoordination motrice, d'employer l'arsenic à hautes doses, et les dérivés organiques jouissent de la propriété d'être beaucoup moins toxiques que les composés minéraux. On a pu administrer sans accident les cacodylates et méthylarsinates à des doses correspondant à 4 et même à 8 centigrammes d'arsenic, et l'on connaît les quantités considérables de

salvarsan et de néosalvarsan auxquelles on est arrivé.

On peut trouver l'explication de ces faits dans les expériences de M. Besredka (1) qui, injectant à des lapins du trisulfure d'arsenic, découvrit que ce corps cesse d'être toxique après son passage à travers les leucocytes. L'arsenic, en combinaison avec le plasma des leucocytes, a perdu de sa toxicité. En outre, l'arsenic minéral injecté directement dans la substance cérébrale du lapin est cent fois plus toxique que l'arsenic apporté par le sang aux centres nerveux après avoir été modifié par les leucocytes,

Sans doute faut-il attribuer une partie des heureux effets du salvarsan et du néosalvarsan à la possibilité d'administrer par ce moyen de l'arsenic à hautes doses.

Il faut aussi considérer que ce médicament, introduit directement dans la circulation, permet d'obtenir des effets plus rapides et plus énergiques qu'avec les anciennes préparations arsenicales.

Il faut enfin supposer que l'arsenic, sous cette nouvelle forme, acquiert des propriétés nouvelles et peut guérir des chorées rebelles aux autres composés arsenicaux, quelles que soient leurs doses et la voie qu'ils ont suivie pour pénétrer dans l'organisme.

(1) Besredka - Annales de l'Institut Pasteur. 1899.

## CHAPITRE V

# OBSERVATIONS

### OBSERVATION I. — (Von Bokay) (1)

Hélène K..., 8 ans. Entrée le 3 novembre 1910 à l'hôpital Saint-Etienne, de Budapest.

Un an auparavant, l'enfant avait déjà été atteinte de chorée de moyenne intensité, guérie par le traitement arsenical habituel (liqueur de Fowler per os) au bout de six semaines.

Trois ans avant cette première crise, la malade avait été frappée de poliomyélite, ayant laissé de la faiblesse du membre inférieur gauche avec un certain degré d'atrophie des muscles de la cuisse gauche.

L'enfant est moyennement développée pour son âge ; elle s'alimente bien. Poids 19 kilog. 700.

L'incoordination s'étend à tous les mouvements volontaires; elle est si intense que nous fûmes obligés de maintenir l'enfant au lit. Nous avons même dû, pour l'empêcher de se blesser, rembourrer avec des coussins les parois de son lit.

(1) Loco citato.

Troubles psychiques assez intenses ; l'enfant a beaucoup de peine à s'exprimer. Le cœur est normal ; pas de fièvre.

9 novembre. — Emploi de 20 centigrammes de salvarsan, sous forme d'émulsion neutre de Wechselmann diluée dans 7 cc. environ. Nous dûmes, à cause de l'agitation extraordinaire de la petite malade, renoncer à l'injection intraveineuse et recourir à *l'injection sous-cutanée* ; mais comme l'enfant est couchée le plus souvent sur le dos, nous fîmes l'injection, non pas dans la région interscapulaire, mais au niveau de la ligne axillaire antérieure gauche.

L'injection est bien supportée ; pas d'élévation notable de la température (Température axillaire : 38°, demi-heure après l'injection).

11 novembre. — *L'agitation a un peu diminué.* A la place où fut pratiquée l'injection, on constate une infiltration rénitente, indolore, de la grosseur d'une petite pomme, au niveau de laquelle la peau a pris une teinte rougeâtre.

14 novembre. — *Diminution notable de l'incoordination* ; amélioration de l'état général et de l'état pyschique.

Au lieu de l'injection, tuméfaction rénitente, peu douloureuse. La peau a pris à ce niveau une teinte rouge foncée ; on constate un commencement de *nécrose cutanée*.

Pas de fièvre ; la parole est plus distincte, l'ingestion des aliments satisfaisante.

23 novembre. — L'agitation choréique tend à disparaître.

L'escarre cutanée se fissure, et l'on constate une sécrétion séro-purulente ; la rougeur des téguments tend à disparaître.

30 novembre. — La malade se lève et reste constamment hors du lit. Etat psychique normal : l'enfant est gaie, tranquille, parle clairement et articule correctement.

8 décembre. — La patiente est tout à fait calme et *en voie*

*de guérison.* L'escarre cutanée, qui a atteint la dimension d'une couronne (monnaie autrichienne) ne s'agrandit plus, et la zone tuméfiée qu'elle recouvre s'aplatit peu à peu.

En résumé, dans le cas actuel, après une injection sous-cutanée de 20 centigrammes d'émulsion neutre de salvarsan, une chorée assez intense, sans complications, récidivant après un an, *a disparu en 4 semaines* sans laisser la moindre trace.

Nous avons soigné en même temps une fillette du même âge, atteinte de chorée moins intense que la première. Malgré cela, aujourd'hui 17 décembre, une agitation choréique très forte persiste, et pourtant, dès l'entrée de la malade, nous avons commencé et poursuivi selon les règles le traitement par la liqueur de Fowler (par la bouche). On lui a administré jusqu'à ce jour 178 gouttes de liqueur de Fowler, ce qui correspond à 8 cc. de solution d'arsénite de potasse.

A part l'apparition d'une escarre cutanée au niveau de l'injection, nous n'avons pas constaté d'autres accidents dus au « 606 ».

## OBSERVATION II. — (Hainis) (1)

A. Gy.., 11 ans. Entrée à l'hôpital Saint-Etienne (de Budapest) le 4 mars 1911. A déjà eu deux crises de chorée : la dernière il y a deux ans. La crise actuelle date de quinze jours. L'enfant, bien nourrie et bien développée, pesait à son entrée 28 kil. 590.

L'agitation est continuelle et extrêmement violente. La face grimace sans cesse ; les extrémités et le tronc sont ani-

(1) Loc. cit.

més de mouvements si intenses qu'il a fallu protéger avec des coussins les parois du lit de la malade pour l'empêcher de se blesser. Malgré cela les pieds sont écorchés en plusieurs endroits et la malade avec ses ongles s'est égratigné la poitrine. La parole est incompréhensible, l'humeur extraordinairement changeante : tantôt la fillette éclate de rire, tantôt elle fond en larmes, le plus souvent elle est profondément abattue. Elle ne peut tenir aucun objet dans les mains. La respiration se fait par saccades, entrecoupée tantôt de petites inspirations, tantôt de profonds soupirs. La patiente ne peut ni marcher ni s'asseoir. Anorexie très marquée.

Rien d'anormal aux poumons ni aux organes abdominaux. Les bruits du cœur sont sourds ; pouls à 146, faible, précipité ; temp. 36°8.

L'œil ne présente rien d'anormal.

Le sommeil est fréquemment interrompu et les mouvements violents ne s'arrêtent qu'au bout d'un temps assez long.

Espérant en l'effet plus rapide du salvarsan, j'ai injecté le 7 mars dans l'hypochondre gauche 2 cc. d'une émulsion huileuse renfermant 20 centigrammes de salvarsan.

L'après-midi, T. 37°4 ; le lieu de l'injection n'est pas sensible.

8 mars. — T. maxima 37°6.

9 mars. — Infiltration non douloureuse de la largeur de la main à l'endroit de l'injection ; la peau qui la recouvre est modérément hyperhémiée. *Les mouvements se modèrent visiblement* et diminuent d'heure en heure, si bien que le 11 ils cessent d'une façon si frappante que nous voyons avec étonnement la régression rapide de tous les signes de la maladie. La jeune fille parle de façon intelligible, elle est tout à fait calme dans son lit en comparaison des jours précédents. La

température est restée constamment au-dessous de 37°.

14 mars. — Les téguments prennent, au niveau de la région infiltrée, une teinte livide. Amélioration importante dans les mouvements, déjà la malade peut marcher, mais sans assurance.

17 mars. — La tuméfaction se ramollit et tend à diminuer de volume. L'enfant reste parfaitement tranquille dans son lit ; si on lui parle, on note encore quelques petits mouvements dans les extrémités, disparaissant au repos. La marche est encore un peu incertaine.

20 mars. — La malade peut manger seule, l'appétit est revenu ; le caractère est normal.

25 mars. — La tuméfaction est sensiblement plus petite, indolore, molle ; au-dessus la peau se ride déjà : La marche est normale et l'incoordination a complètement cessé.

30 mars. — L'agitation a totalement disparu.

9 avril. — Poids : 30 kilos. *La malade sort guérie* avec une infiltration non douloureuse de la grandeur d'une pièce de un franc.

Dans ce cas, l'amélioration a pu être observée au bout de *48 heures*, la guérison complète est survenue au bout de 18 *jours* et la nécrose n'a pas fait son apparition.

## OBSERVATION III. — (Hainis)

F. E..., 9 ans. Entrée le 5 mars.

Antécédents de la malade. — Agitée depuis quatre semaines, remue continuellement, se plaint par moments de palpi-

pitations. L'hiver souffre généralement de douleurs articulaires. Poids : 21 kilos.

La chorée, moins intense que chez la première malade (obs. II), est assez grave cependant.

Rien aux poumons. Le cœur est dilaté dans le sens transversal : on sent la pointe battre au niveau de la ligne mamelonnaire, dans le cinquième espace intercostal, et l'on perçoit un souffle systolique à ce niveau. Température normale ; rien à la gorge ni aux yeux, ni aux organes abdominaux.

7 mars. — *Injection sous-cutanée* de 20 centigrammes de salvarsan dans 5 cc. d'une émulsion huileuse.

8 mars. — L'endroit de l'injection est très sensible ; les téguments sont hyperhémiés sur une étendue un peu plus petite qu'une pièce de cinq francs ; la zone infiltrée est indurée. T. maxima 37.6. Les mouvements sont d'intensité variable.

9 mars. — Etat stationnaire.

10 mars. — La tuméfaction a augmenté jusqu'à atteindre les dimensions d'une main d'enfant, mais elle est moins douloureuse. T. 37,9. Une bronchite s'est déclarée. On note une *légère amélioration* des mouvements choréiques ; le 14 mars l'agitation s'est calmée visiblement et l'enfant peut reposer tranquillement dans son lit. La malade parle distinctement ; la tuméfaction diminue, quoique encore un peu sensible ; la température est normale.

17 mars. — La tuméfaction est molle, indolore. L'appétit est bon, ainsi que l'état général. L'agitation se modère d'une façon frappante ; toutefois de légers mouvements persistent encore quand on parle à l'enfant.

18-20 mars. — L'amélioration progresse ; l'enfant est tout-à-fait calme dans son lit ; la marche est encore chancelante ; l'infiltration tend à se résorber.

25 mars. — Le calme est presque absolu.

30 mars. — *L'enfant est guérie*, elle prend des bains. L'infiltration, très minime, est molle, indolore.

8 avril. — Pas de rechute. La malade sort guérie, pesant 22 kilos.

Dans ce cas, l'amélioration s'est manifestée *3 jours* après l'injection, et s'est accentuée les 3 jours suivants, La guérison fut complète en *22 jours*.

## OBSERTATION IV (Hainis)

S. E..., 13 ans. Entré le 6 mars. La chorée remonte à trois semaines ; c'est la première crise. Pas de rhumatisme. Poids : 30 k. 100. Le malade est moyennement développé pour son âge.

Les mouvements choréiques sont aussi intenses que dans le premier cas (obs. II). Rien au thorax ni à l'abdomen ; l'œil est normal.

11 mars. — *Injection dans l'hypochondre gauche* de 5 cc. d'émulsion huileuse contenant 20 centigrammes de salvarsan. T. normale.

12 mars. — La zone de l'injection est légèrement douloureuse. A trois centimètres environ au-dessus de l'endroit de la piqûre, on peut sentir une tuméfaction de la dimension d'une pièce de quatre sous (monnaie hongroise), correspondant à l'extrémité de l'aiguille introduite. La masse injectée a formé un dépôt ; pas de réaction inflammatoire.

13 mars. — Même état. Pouls : 112. T. 36. 8. Respiration : 26. — Pas de changement notable dans les mouvements choréiques.

14 mars. — Sur l'étendue d'une pièce d'un centime (mon-

naie hongroise) correspondant à la tuméfaction, les téguments sont douloureux, de teinte rouge vif ; il s'est formé une petite phlyctène. Pouls. 100. R. 24. T. 36°.

15 mars. — A niveau du dépôt de salvarsan, on remarque quelques phlycténes de la grosseur d'une lentille ; toute cette région est très douloureuse. *Les mouvements choréiques ont commencé à s'atténuer.*

17 mars. — Au niveau des phlyctènes, la *nécrose* apparaît, superficielle. On remarque que l'agitation se modére ; toutefois l'enfant ne peut encore manger seul.

18 mars. — Le calme est manifeste, on n'est plus obligé de protéger les parois du lit. L'escarre s'agrandit. Pouls, 100. R. 20. T. 36°.

19 mars. — La marche est encore chancelante ; il faut soutenir le malade. L'état général est bon ; la parole clairement articulée. Le patient est calme au repos. mais l'agitation reparaît s'il veut parler.

20 mars. — On constate autour de l'escarre, et s'étendant jusque vers ses bords, une zone enflammée, douloureuse, en forme d'aréole, des dimensions d'une pièce de deux francs. L'enfant est calme ; l'état psychique est normal.

22 mars. — Le malade peut marcher sans guide, mais sa démarche n'est pas encore très assurée. Il peut manger seul ; l'état général est bon. L'escarre tend à faire saillie à la surface. Pouls : 96. T. 36,2. R. 18.

25 mars. — *Les mouvements choréiques ont complètement cessé.* Rien de nouveau du côté de l'escarre.

26-30 mars. — L'escarre fait saillie sous forme d'un disque épais, mais n'a pas l'air de vouloir se détacher.

1-5 avril. — Le calme persiste ; l'escarre ne change pas.

6-10 avril. — L'escarre tend à s'éliminer.

10-15 avril. — L'élimination progresse très lentement, et l'on n'en peut voir les progrès que sur les bords.

16-20 avril. — L'escarre adhère toujours fortement par sa base.

25 avril. — L'escarre a fini par se détacher ; à cause de la plaie profonde laissée par sa chute, on garde encore l'enfant dans le service.

Dans ce cas, l'amélioration s'est montrée au bout de *4 jours* et la guérison complète a demandé 15 *jours*.

## OBSERVATION V (Benno Hahn (1)

T. B..., 27 ans. Servante. Rien dans ses antécédents. Se plaint en janvier 1911 de douleurs dans les pieds ; présente depuis huit jours de l'œdème des pieds et de la région malléolaire. Avant son entrée, à l'hôpital, son entourage n'avait pas observé d'agitation ni de troubles psychiques.

Entrée à l'hôpital de Magdebourg le 12 mai 1911. Jeune fille robuste et grasse. Souffle systolique à la base du cœur. Pouls un peu irrégulier ; léger œdème des jambes ; urines normales.

30 mai. — L'œdème a disparu. Pas de changement au cœur. Pouls régulier. Etat général un peu déprimé ; agitation générale.

31 mai. — Légers mouvements choréiques des doigts.

2 juin. — Chorée de Sydenham typique. Forte agitation motrice. Asthénie générale. Il faut faire manger la malade. La parole est bégayante et hésitante. On donne dans la ma-

(1) Loco citato.

tinée 15 centigrammes de salvarsan en *injection intraveineuse*. L'après-midi, augmentation de tous les symptômes choréiques, excitation psychique. Très légère élévation de température (37,8).

3 juin. — *Amélioration notable :* la malade peut de nouveau s'asseoir sur son lit et porter sans aide son verre à la bouche.

6 juin. — 30 centigrammes de « 606 » intraveineux. L'après-midi et le lendemain matin, nouvelle aggravation des symptômes choréiques ; extrême agitation des mouvements, la température monte jusqu'à 39,4.

9 juin. — La malade est beaucoup plus calme ; encore quelques mouvements dans les doigts. Elle mange et se frise toute seule, parle un peu lentement. Pouls régulier ; le souffle de la base du cœur a presque disparu.

10 juin. — 20 centigrammes de « 606 » intraveineux. L'agitation augmente de nouveau. La parole est hésitante. Pas d'élévation de température.

14 juin. — *Les phénomènes choréiques ont disparu.* La démarche est encore peu assurée. On retrouve un léger souffle systolique à la base du cœur. La malade peut être considérée comme guérie ; elle a augmenté de 1 kilog. 600 depuis le début du traitement.

La chorée se déclara dans ce cas sous mes yeux. On fit la première injection 3 jours après l'apparition des premiers symptômes, et *douze jours* après la première injection tous ces symptômes avaient disparu.

OBSERVATION VI. — (Benno Hahn)

A. L..., 12 ans. — Entrée le 5 avril. Depuis huit jours, mouvements choréiques de la face et des extrémités; beaucoup de grimaces; l'enfant bégaye, s'arrête en parlant, pleure et rit sans motif. L'état général est précaire ; il faut faire manger la malade.

5 avril. — *Injection intraveineuse* de 8 centigrammes de salvarsan. Pas d'élévation de température ; l'agitation augmente, devient très intense dans la nuit qui suit l'injection. Pas d'amélioration notable les jours suivants. La malade prend les aliments très difficilement.

12 avril. — 10 centigrammes de « 606 » intraveineux. Nouvelle aggravation des troubles moteurs et psychiques le jour de l'injection. Pas d'élévation de température. Dès le lendemain *amélioration notable*, qui fait de nouveaux progrès les jours suivants. La jeune fille peut manger toute seule et parler de façon intelligible.

30 avril. — Encore quelques mouvements choréiques dans les doigts. 10 centigrammes de « 606 » intraveineux. Agitation dans l'après-midi. Pas d'élévation de température.

3 mai. — *Disparition des symptômes choréiques.* — La fillette se lève et peut être considérée comme guérie.

Malgré de grandes difficultés à garder la nourriture (du 5 au 10 avril diminution de poids de 2 k. 500, la malade a rattrapé son embonpoint et pèse à la sortie 2 k. 500 de plus qu'à l'entrée. La guérison est survenue *28 jours* après la première injection.

## OBVERVATION VII (Benno Hahn)

Catherine L..., 13 ans. Mère sujette aux amygdalites ; pas de rhumatisme ni de maladies nerveuses dans la famille. Il y a 2 ans, première crise de chorée très intense, ayant duré 6 mois. Depuis 8 semaines, agitation générale, grimaces, troubles psychiques.

20 juillet. — L'état général est bon. Chorée de Sydenham typique, de moyenne intensité. Hypotonie musculaire.

L'amygdale gauche est grosse et enflammée. Souffle systolique au foyer de la mitrale, très distinct, accompagné d'un roulement diastolique plus léger. Diagnostic : chorée récidivante avec insuffisance et rétrécissement mitraux.

21 juillet, — *Injection intraveineuse* de 10 centigrammes de « 606 ». T. 38°8. L'agitation augmente ; troubles psychiques.

23 juillet. —. Quelques convulsions encore à la face ; de rares mouvements choréiques aux doigts.

24 juillet. — Encore un peu d'agitation de la commissure des lèvres.

26 juillet. — 10 centigrammes de « 606 » intraveineux. T. 38°1.

28 juillet. — *Disparition des phènomènes choréiques.* La malade sort guérie de la Polyclinique. Guérison en 8 *jours.*

## OBSERVATION VIII. — (Mayerhofer) (1)

PREMIÈRE ADMISSION A L'HOPITAL FRANÇOIS-JOSEPH (DE VIENNE)

[1] Loco citato.

Rosa J. . ., 7 ans. Entrée le 1er septembre 1908. Fut atteinte il y a un mois de douleurs articulaires, avec forte agitation des membres.

Fillette un peu anémique, gracile, pesant 18 kilos. Température le jour de l'admission : 37°4, se maintient normale. Persistance de mouvements précipités et involontaires, principalement aux membres supérieurs. Visage grimaçant. Les articulations ne sont plus douloureuses. Souffle systolique du la pointe du cœur. Pouls régulier.

Traitement : repos au lit et cure légère à l'arsenic (liqueur de Fowler 2 g.) ferri pomat 8 o, 3 fois par jour en augmentant les gouttes de 3 à 10 par jour.

28 sept. 1908. — Comme les mouvements choréiques ne diminuent pas, on essaye l'aspirine à forte dose (4 fois par jour 0 gr. 50 d'aspirine).

3 oct. 1908. — Le traitement par l'aspirine n'amène *pas d'amélioration*. L'enfant atteinte d'une scarlatine intercurrente, est envoyée dans le service des contagieux.

Deuxième admission. — Au dire de la mère, les mouvements choréiques cessèrent tant que dura la scarlatine (febris accedens spavmos solsit). L'enfant revient dans le service parce que depuis trois semaines la chorée a réapparu, mais cette fois sans être precédée de douleurs rhumatismales.

23 février 1909. — Fillette de 8 ans, débile, pesant 18 k. 55. Humeur gaie, intelligence moyenne, mouvements choréiques typiques, d'intensité moyenne, généralisés. Démarche très chancelante. A la pointe du cœur et plus encore à sa base, souffle systolique assez intense. Claquement diastolique de la

pulmonaire fortement accentué; dimensions du cœur normales ; pouls régulier.

Traitement. Repos au lit ; 0 gr. 30 d'aspirine 3 fois par jour.

6 mars 1909. — *Amélioration*. Cure légère d'arsenic avec la liqueur de Fowler (2 : 8) bis 3 × 10 gouttes par jour.

14 mars 1909. — Renvoyée avec une légère agitation dans les mouvements.

Troisième admission. — L'enfant, soignée dans sa famille, a fait depuis deux semaines une nouvelle récidive plus violente encore.

17 avril 1909. — Poids 19 k. 300. Agitation violente, involontaire, dans les muscles du tronc, des membres et du visage. Insuffisance mitrale.

Traitement : repos au lit ; 0 gr. 30 d'aspirine 3 fois par jour.

1er mai 1909. — Amélioration : la malade quitte le lit.

13 mai 1909. — A la place de l'aspirine on redonne à la malade de l'arsenic (liqueur de Fowler diluée (2 : 8) jusqu'à 3 × 22 gouttes par jour.

31 mai 1909. — Renvoyée avec amélioration et un petit reste d'agitation choréique.

Quatrième admission. — Depuis 14 jours, nouvelle aggravation de la chorée.

20 sept. 1909. — Poids 20 kilogs. Mouvements choréiques d'intensité moyenne, notamment aux membres supérieurs.

Traitement : repos au lit, 0 gr. 50 d'aspirine 3 f. par jour.

28 nov. 1909. — La malade est levée depuis 11 jours. Les mouvements choréiques ont presque disparu ; l'écriture est ferme, sûre. Augmentation de poids de 2 k. 500. Elle est renvoyée presque guérie.

Cinquième admission. — La malade vit 2 mois dans sa famille une existence presque normale ; puis une nouvelle aggravation se produit peu à peu. Forte agitation surtout depuis une semaine.

7 mars 1910. — Poids 21 k. 200. Anémie très prononcée ; mouvements choréiques de moyenne intensité, généralisés aux muscles de la face, du tronc et des membres. Ecriture très irrégulière. Insuffisance mitrale. Otite moyenne suppurée à droite. L'enfant est intelligente.

Traitement : repos au lit, 0 gr. 50 d'aspirine 3 fois par jour.

4 avril 1910. Comme jusqu'à présent on n'est arrivé par l'aspirine à aucune amélioration satisfaisante, on donne 0gr. 30 d'antipyrine, 2 fois par jour.

18 avril 1910. — Pas d'amélioration. On donne l'arsenic à hautes doses : X gouttes par jour de liqueur de Fowler non diluée. L'augmentation des doses d'arsenic amène des vomissements.

1 juillet 1910. — L'agitation diminue un peu. Poids 23 k. 100. On diminue peu à peu les doses d'arsenic. On donne en même temps des bains et du bromure de sodium.

7 août 1910. — La malade, améliorée, est renvoyée dans sa famille avec des signes non douteux de chorée chronique.

Sixième admission. — Depuis 4 semaines, nouvelle récidive des mouvements choréiques.

11 déc. 1910. — Le fillette a maintenant 9 ans, pèse 21 k. 450. Elle est très pâle, a les yeux cernés. Tous les muscles, même ceux du visage, sont dans une agitation continuelle. Otorrhée bilatérale ; signe de Weber positif à droite. Pas de nystagmus. Le tympan est perforé des deux côtés. A l'oreille gauche un peu de sécrétion, à l'oreille droite suppu-

ration assez forte. L'acuité auditive est diminuée par suite de ces modifications anatomiques. Cependant l'enfant entend encore d'une façon étonnante lorsqu'on force son attention. Rétine normale. Réflexes patellaires vifs. Abolition du réflexe cornéen. Dermographie. Sensibilité à la pression des deux ovaires. Wassermann négatif. Insuffisance mitrale. L'intelligence de l'enfant est fort peu développée.

Traitement. — Repos au lit ; 0 gr. 30 de Na Br. 3 fois par jour.

8 janvier 1911. — L'agitation augmenté : l'enfant ne peut plus marcher ni rester debout. On observe par moments des secousses musculaires brusques et rapides qui paraissent intéresser surtout la moitié gauche du corps. On suspend le bromure, et l'on donne par jour à la fillette jusqu'à $3 \times 10$ gouttes de liqueur de Fowler pure ; on commence par $3 \times 5$ gouttes par jour.

15 janvier 1911. — L'agitation augmente ; on donne en même temps que l'arsenic du bromure de sodium.

24 janvier 1911. — Au cou, aux deux coudes, à la région lombaire, apparaissent des raies de mélanose arsenicale : aussi l'arsenic est-il suspendu.

27 avril 1911. — Par suite de l'aggravation de l'état général, l'agitation a plutôt augmenté, et cependant, pour procurer à l'enfant un repos absolu, on la tient dans une pièce obscure. Elle ne peut presque plus écrire. Poids 24 k. 800.

*Injection intramusculaire de 25 centigrammes de salvarsan* en solution acide, dans la région interscapulaire droite.

29 avril 1911. — Pas de fièvre. Il s'est formé au niveau de l'injection une infiltration douloureuse de la grandeur d'une soucoupe. La chorée persiste.

20 mai. — Il s'est formé à l'endroit de l'injection une

*escarre* des dimensions d'une pièce de monnaie, d'abord humide, puis sèche. *L'agitation choréique a diminué*, cependant elle est encore appréciable. Pas de fièvre. T. maxima 37,2. Poids 25 k. 150.

27 mai. — Par suite de la mauvaise résorption occasionnée par la nécrose, une *nouvelle injection* de 50 centigrammes de « 606 » est faite profondément dans les muscle de la cuisse gauche.

28 mai. — T. 38,4. Tuméfaction légère et douloureuse au lieu de l'injection.

29 mai. — Tuméfaction diffuse de la cuisse gauche, s'étendant jusqu'à la rotule, légèrement douloureuse à la pression.

1er juin. — Le gonflement s'étend à toute la cuisse gauche. La chorée diminue.

3 juin. — La tuméfaction et la douleur de la cuisse gauche rétrocèdent lentement ; pas de changement pour l'escarre sèche produite par la première injection. *La chorée elle-même peut être considérée comme guérie.* L'enfant se tient tout à fait tranquille dans son lit.

5 juin. — Pas de fièvre. Le gonflement de la cuisse a disparu ; à l'endroit de la deuxième injection persiste une forte infiltration. Poids diminué de 550 grammes.

10 juin. — La malade est hors du lit. La marche est encore peu assurée à cause du long séjour au lit et de l'atrophie musculaire qui en est résultée La chorée ne revient pas. L'enfant recommence à écrire, sa main est sûre ; elle peut coudre et même enfiler une aiguille ; elle joue avec de petites perles qu'elle enfile. L'adresse des muscles du bras et de la main est donc revenue avec une rapidité étonnante.

20 juin. — *La malade va bien* ; elle est debout la plus grande partie de la journée. Elle joue et fréquente les autres

enfants de la salle. Poids (le 19 juin) 24 k. 100, L'appétit s'éveille. A cause d'une diminution de poids continue on prolonge le séjour au lit.

23 juin. — Poids, 26 kil. 600. On peut attribuer surtout au séjour prolongé au lit l'augmentation de poids d'une livre en 4 jours. L'enfant quitte le lit une fois par jour. Visage moins pâle. Bon appétit. La diminution remarquable de l'agitation musculaire persiste.

27 juin. — Le mieux persiste. Poids 24 k. 660.

1er juillet. — De nouveau l'enfant reste plus longtemps hors du lit. *Amélioration persistante.*

## OBSERVATION IX (Salinger) (1)

Marguerite J... 10 ans. Entrée le 12 mars 1912 à la Polyclinique du docteur Frendemberg (de Berlin). L'enfant, très pâle, présentait sur les deux joues de grandes ulcérations probablement syphilitiques avec tuméfaction assez considérable des ganglions du cou. Elle grimaçait et avait dans les membres des mouvements choréïques, précipités, involontaires, mouvements si violents que l'enfant ne pouvait pas écrire, et menaçait sans cesse de tomber si elle marchait sans soutien. Cette agitation motrice, au dire de la mère, durait déjà depuis longtemps.

L'anamnèse permit d'établir l'existence de la syphilis chez le père ; la réaction de Wassermann fut positive chez la malade : il s'agissait par conséquent de syphilis héréditaire.

1) Loco citato.

D'après l'aspect typique de l'enfant, la présence simultanée d'une chorée n'était pas douteuse.

A cause de la syphilis, on fit le 16 mars 1912 une *injection intraveineuse* de 10 centigrammes de salvarsan.

Les publications mentionnées plus haut m'étaient alors inconnues. Toutefois, en égard au traitement arsenical en usage dans la chorée, on prit en considération ici l'influence que pourrait avoir le salvarsan sur les mouvements choréiques.

*Dès le soir de l'injection,* l'enfant, auparavant très agitée dans son lit, était devenue étonnamment calme. Les mouvements violents des jambes avaient presque cessé. On aurait pu croire tout d'abord que ce changement était dû à ce que l'enfant avait été éloignée de l'école et de la famille et soumise au repos au lit dans la clinique. Mais il n'en était rien : en effet, même après que l'enfant eût quitté la clinique le 18 mars (c'est-à-dire 2 jours seulement après l'injection), et eût repris son ancien genre de vie, le mieux persista et fit de nouveaux progrès. Le jour de sa sortie la malade pouvait de nouveau écrire son nom.

Le 29 mars, l'agitation des bras avait complètement disparu. L'enfant ne trébuchait plus en marchant.

*Le 4 avril, il n'y avait plus aucun vestige de chorée.* Les ulcérations étant alors améliorées mais non guéries, on eut recours à une deuxième injection de « 606 ».

On ne fit pas d'autre traitement contre la chorée.

Nous n'avons pas noté après l'injection une aggravation passagère de l'agitation choréique, telle que l'observa Hahn. Mais cette diminution rapide des symptômes dont nous parlent les autres auteurs, nous l'avons observée également.

## OBSERVATION X. — (Szametz) (1)

Il s'agit d'un garçon de 10 ans présenté au Dr Szametz, praticien de la Hesse le 12 *juillet* 1912.

*Antécedents.* — Les parents, grands-parents et les quatre frères et sœurs sont en bonne santé. A 5 ans, l'enfant avait eu une légère attaque de rhumatisme. Puis apparurent des mouvements choréiques qui cessèrent complètement après un traitement de 16 semaines par les gouttes arsenicales (liqueur de Fowler). Depuis lors l'enfant n'était plus malade, se développait à souhait physiquement et intellectuellement, passait pour très intelligent, vif et batailleur, et faisait de rapides progrès à l'école.

Le 15 février 1912, il fut de nouveau atteint de chorée très intense. Les douleurs rhumatismales, localisées aux jambes, étaient si insignifiantes que la mère ne s'en inquiétait plus. Quelques jours après seulement, elle reconnut que le petit avait commencé par se plaindre de douleurs rhumatismales. L'agitation dans tous les muscles était si grande que le petit ne pouvait ni marcher ni articuler ses paroles, et ses nuits étaient troublées par de violentes convulsions. Il fut obligé de garder le lit très longtemps, se déprima par manque de nourriture et perdit toute vigueur. Le facies prit peu à peu une expression hébétée, ce qui rendit à ce garçon tout commerce impossible avec les autres enfants.

---

(1) Loc. citato.

Au bout de 6 mois de traitement par les gouttes arsenicales, aucune amélioration sensible n'était survenue : aussi les parents désespèrent-ils complètement de voir leur enfant se rétablir.

C'est dans cet état que je vis l'enfant le 12 juillet. Sans garantir le succès, je proposai une injection de « 606 » ; les parents acceptèrent anssitôt.

Le 12 juillet je fis à l'enfant une *injection intraveineuse* de 20 centigrammes de « 606 ». L'injection, très difficile à cause de l'extrême agitation des bras, réussit cependant à la troisième tentative. La solution à injecter fut préparée toute fraiche par le pharmacien de la localité.

A part une légère diarrhée deux heures après l'injection qui se répéta deux fois dans l'après-midi, il n'y eut aucune réaction. La température ne dépassa pas 36° 5.

*Dès le premier jour*, la mère me dit que les convulsions avaient diminué pendant le sommeil.

Après cinq jours de repos au lit, le patient se leva et put faire quelques pas, ce qu'au dire de ses parents il n'aurait pas pu faire auparavant sans tomber. La parole devint de jour en jour plus intelligible, le visage plus calme, et l'état général s'améliorait à vue d'œil.

Dès le douzième jour l'enfant pouvait faire une coupure rectiligne dans une feuille de papier.

Dans la troisième semaine les phénomènes diminuent à tel point que le 12 août, c'est-à-dire *23 jours après l'injection, l'enfant peut aller à l'école.*

Depuis l'enfant a continué à fréquenter l'école et l'amélioration s'est maintenue. Le poids a augmenté notablement et la figure est devenue fraiche et rose.

OBSERVATION XI (Pawlow) (1)

Il s'agit d'un jeune homme de 17 ans, admis à l'hôpital pour troubles choréiques graves. Première atteinte de chorée il y a cinq ans ans. Le malade présente des mouvements désordonnés tellement intenses qu'il ne peut sans aide ni manger ni boire. La parole est embarrassée et saccadée. Souffle systolique au foyer de la mitrale ; la pointe bat dans le cinquième espace intercostal ; la matité cardiaque s'étend à droite jusqu'au milieu du sternum.

Une *première injection intraveineuse* de 10 centigrammes de salvarsan n'amène aucune amélioration, mais on ne constate pas non plus d'aggravation transitoire des mouvements choréiques, comme le nota Benno-Hahn,

Cinq jours après, deuxième injections de 20 centigrammes de « 606 ». *Dès le lendemain*, on remarque que le sommeil du patient n'est plus agité. Le *jour suivant* il se produit dans l'état du malade un *changement considerable* : il boit et mange sans aucune aide, peut ranger son lit.

On fait une troisième injection de 30 centigrammes de « 606 ». Les troubles choréiques ne tardent pas à se dissiper, ne laissant subsister qu'une certaine précipitation dans les mouvements.

OBSERVATION XII. — Dufour et Loir) (2)

Femme de 18 ans, présentant depuis 8 mois un tremble-

(1) Loco citato.

ment hémichoréiforme des muscles de la main et du pied, sans autre signe de lésion organique du système nerveux. Pas d'hystérie. Wassermann positif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Deux injections intraveineuses de « 606 », la première de 30 centigrammes, la deuxième de 25, furent pratiquées à dix jours d'intervalle et suivies d'une amélioration notable, ce qui démontre l'étiologie syphilitique, peut-être héréditaire, des accidents.

OBSERVATION XIII. — Weill, Mouriquand et Goyet (1)

Il s'agit d'une petite orpheline de 13 ans, qui au début de 1911, a fait un séjour de 4 mois pour chorée à l'hôpital de Mâcon. Elle est entrée pour la première fois à la salle St-Ferdinand, en août 1911, présentant des mouvements choréiques de moyenne intensité. Déjà à ce moment on était frappé par l'état anémique de la malade, sa pâleur, les souffles veineux intenses qu'on trouvait au niveau du cou : aussi avait-on fait quelques réserves sur la nature organique d'un souffle systolique noté dès ce moment au niveau de la pointe Cette première atteinte de chorée céda assez vite, mais incomplètement, par le beurre arsenical ; après deux séries de 10 jours, l'enfant avait pris du poids, avait meilleure mine, ne gardait que quelques rares secousses choréiques, et elle put partir en convalescence à l'asile Paul Michel Perret, le 2 novembre.

7 mars 1912. — Elle revient dans le service pour une réci-

(1) Loc. citato.

dive de sa chorée ; l'état général est bon, les mouvements choréiques peu intenses.

Dans le courant des mois de mars et d'avril on fait deux séries de traitement par le beurre arsenical ; puis on donne de l'antipyrine à la dose de 3 grammes par jour ; on essaie même au début de mai les inhalations d'oxygène toutes les heures. Loin d'obtenir une amélioration, on constate au contraire une aggravation progressive de la chorée et de l'état général : la malade pâlit de plus en plus, elle s'alimente mal et perd du poids. Voici quel est son état à la fin du mois de mai : l'enfant est dans une agitation continuelle, généralisée, remue sans trêve les épaules, les bras, les avant-bras, les mains, les membres inférieurs ; elle a des secoussés du diaphragme et des contorsions dues aux muscles dorso-lombaires ; le visage présente un perpétuel grimacement, les yeux se portent brusquement à droite, à gauche ou en haut, pendant que l'étirement saccadé des commissures donne à la bouche l'aspect du rire sardonique.

L'instabilité est telle qu'on est obligé de faire boire et manger la malade, qui ne peut tenir ni son assiette ni sa fourchette. On a grand'peine à la peser, car, assise dans le fauteuil de la bascule, elle ne peut garder une immobilité même relative pendant quelques instants. Cette agitation vraiment démoniaque s'exagère quand la malade se lève ; elle heurte les barraux et les montants de son lit, aussi bras et jambes sont-ils parsemés d'ecchymoses.

En présence de cette atteinte exceptionnellement grave de chorée, et devant l'échec des traitements successivement employés, on tente le traitement arsenical intensif par le « 606 ». On ne pouvait songer à le donner en injection intraveineuse : la recherche des veines est toujours difficile et à peu près im-

praticable chez l'enfant ; dans le cas présent l'état d'agitation continuelle la rendait matériellement impossible. La voie intramusculaire est infidèle est très douloureuse. *On essaie la voie intrarectale.*

29 mai. — On donne, avec une canule longue, un lavement de 5 centigrammes de salvarsan préparé comme pour l'injection intraveineuse, dilué dans une quantité de 100 grammes de solution de Nacl à 5 o/o et additionné de V gouttes de laudanum. La malade garde à peine son lavement une heure.

7 juin. — Nouveau lavement de 10 centigrammes de 606, qui n'est gardé qu'une heure également.

14 juin. Il semble que la malade ait une *légère amélioration* : elle peut commencer à manger seule. Les deux lavements précédents n'ont amené aucun malaise. *On donne ce jour vingt centigrammes de salvarsan en lavement.* La malade a gardé son lavement pendant 7 heures.

*Dès le* 16, *on est frappé par une amélioration considérable.*

Au point de vue de la chorée, c'est une transformation ; l'enfant reste calme dans son lit, l'air reposé ; elle garde encore quelques secousses dans les mains, elle présente encore de temps à autre une grimace ou un déjettement latéral de la tête, et dans l'état actuel elle demeure une choréique très légère ; mais elle peut rester un moment sans faire aucun mouvement, elle répond plus facilement aux questions qu'on lui pose, peut manger et boire sans salir son lit.

Au point de vue général, les résultats ne sont pas moins heureux. L'enfant est plus gaie, elle se sent mieux ; l'appétit est revenu ; le poids, après quelques oscillations, a augmenté. Le 13 juin, il était de 28 kilos 850 ; le 17, *4 jours plus tard, il avait augmenté de 720 grammes.* On nota les jours suivants une nouvelle augmentation de 250 grammes.

Tel est exactement l'état de notre malade ; ce n'est pas encore la guérison, mais le 606 a eu une action indéniable, extrêmement favorable. Nous allons continuer le traitement, qui a été admirablement supporté jusqu'ici, ne donnant même pas un malaise, et nous espérons pouvoir bientôt vous présenter la malade complètement guérie.

Les urines de 24 heures ont été recueillies après la dernière injection intrarectale de salvarsan, la seule qui ait été gardée longtemps ; on poursuit en ce moment le dosage de l'arsenic.

Malheureusement ce brillant résultat ne s'est pas maintenu et M. Weill le déclare à la société de Pédiatrie (octobre 1912).

Cette amélioration remarquable, ajoute M. Weill, s'est maintenue trois semaines environ, puis les mouvements ont reparu peu à peu, sans atteindre le degré d'intensité qu'ils présentaient avant le traitement. Une nouvelle injection intrarectale de « 606 » les a atténués quelque temps, puis des rechutes successives sont apparues, cette fois moins influencées par notre thérapeutique. Il ne s'est agi, en somme, que d'une amélioration passagère, mais elle fut des plus nettes.

### OBSERVATION XIV (Weill, Morel et Mouriquand)

Il s'agit d'une chorée d'intensité moyenne, dont l'amélioration est apparue après des injections rectales de salvarsan. On ne saurait faire état de ce cas qui aurait pu, vu sa bénignité, évoluer spontanément vers la guérison. Il est pourtant

intéressant de le signaler. A noter chez les enfants l'absence totale de réaction rectale et générale (même après injection de 40 centigrammes de salvarsan).

## OBSERVATIONS DE M. PIERRE MARIE

OBSERVATION XV. — Marcel Z.,. 12 ans. Première crise de chorée d'intensité moyenne datant de un mois ; légère réaction lymphocytaire dans le liquide céphalo-rachidien. Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien. Quatre injections intraveineuses de 20 centigrammes de « 606 » à huit jours d'intervalle : la première le 18 janvier 1912, la dernière le 10 février. Pas d'incidents. Amélioration très nette après la deuxième injection. Il n'existe plus de troubles au moment de la quatrième injection.

OBSERVATION XVI. — Alice N.... 15 ans. Première crise de chorée datant de un mois et demi. Trois injections intraveineuses de 20 centigrammes de « 606 » : la première le 9 décembre 1911, la dernière le 23 décembre. Grande amélioration de l'état général. Encore quelques petits mouvements après la troisième injection.

OBSERVATION XVII. — Charlotte G..., 19 ans. Deuxième atteinte de chorée durant depuis un mois et demi. Malade très amaigrie. Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien. Cinq injections intraveineuses de « 606 » (3 de 30 centigrammes, 2 de 25) : la première le 27 novembre 1911, la dernière le 23 décembre. Légère amélioration après la deuxième injection. Réalimentation rapide. Guérison complète après la cinquième injection. La malade a engraissé de plus de 4 kilos.

Observation XVIII. — Émilienne W..., 16 ans. Première crise de chorée à l'âge de 12 ans, ayant duré 4 mois. Crise actuelle ayant débuté il y a un mois, très intense; vomissements, céphalée. Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien. Cinq injections intraveineuses de « 606 » (3 de 25 centigrammes, 2 de 30) : la première le 16 décembre 1911, la dernière le 13 janvier 1912. Disparition de la céphalée et des vomissements, diminution des mouvements choréiques dès la deuxième injection; guérison complète après la dernière; augmentation de poids de 2 k. 500.

Observation XIX. — André H..., 13 ans. Quatrième attaque de chorée, d'intensité modérée. Deux injections intraveineuses de « 606 », de 15 centigrammes : le 6 et le 13 janvier 1912. Amélioration très appréciable après la deuxième injection ; le malade n'a pas continué le traitement.

Observation XX. — Marie M..., 15 ans. Première crise durant depuis 15 jours, d'intensité moyenne. Wassermann négatif dans le liquide cépholo-rachidien. Quatre injections intraveineuses de 20 centigrammes de « 606 » ; la première le 30 décembre 1911, la dernière le 20 janvier 1912. Amélioration notable dès la deuxième injection, guérison après la quatrième ; augmentation de poids de 3 kilos.

Observation XXI. — Louis D..., 12 ans. Troisième attaque de chorée, très intense. Enfant très pâle, très amaigri. Cinq injections de 20 centigrammes de « 606 » : la première le 3 février 1912, la cinquième le 2 mars. A peu près complètement guéri après la quatrième injection ; n'a pas été revu depuis sa sortie.

Observation XXII. — Maurice P... 15 ans. Chorée d'inten-

sité moyenne durant depuis 15 jours ; c'est la deuxième crise. Quatre injections de 25 centigrammes de « 606 » : la première le 8 juin 1912, la dernière le 29 juin. Ne présente plus aucun mouvement lorsqu'il revient pour la quatrième injections.

Observation XXIII. — Maurice S..., 8 ans et demi. Chorée légère : troisième attaque. A encore quelques mouvements dans les mains lorsqu'il revient pour la troisième injection. On ne fait que trois injections de 25 centigrammes de « 606 » : la première le 29 juin 1912, la troisième le 20 juillet. L'enfant est complètement guéri après la troisième injection.

Observation XXIV. — Henri B... 16 ans. Chorée intense ; troisième attaque durant depuis 3 mois. Cinq injections de 20 et 25 centigrammes de « 606 » : la première le 16 mars 1912, la dernière le 20 avril. Les mouvements ne sont pas très modifiés par les deux premières injections, l'enfant s'alimente très bien. Lorsqu'il revient pour la cinquième injection, il a augmenté de deux kilos depuis le début du traitement et ne présente plus que quelques mouvements de la main droite.

Observation XXV. — Gabriel H..., 17 ans et demi. Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien. Troisième attaque de chorée, d'intensité moyenne. Cinq injections de 25 centigrammes de « 606 » : la première le 13 avril 1912, la dernière le 11 mai. Guérison à peu près complète après la troisième injection.

Observation XXVI. — Paul D..., 15 ans, Quatre injections de 25 centigrammes de « 606 » : la première le 20 avril 1912, la dernière le 11 mai. Disparition à peu près complète des troubles choréiques après la troisième injection. A engraissé de 1500 grammes depuis le début du traitement.

Observation XXVII. — Albert A..., 10 ans. Première attaque de chorée assez intense, durant depuis 8 jours. Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien. Cinq injections de *noé-salvarsan* de 35 centigrammes chaque : la première le 18 mai 1912, la dernière, le 15 juin. Guérison complète après la quatrième injection, avec amélioration considérable de l'état général. A engraissé de 1500 grammes depuis le début du traitement.

Observation XXVIII. — Alice C..., 11 ans. Première attaque de chorée datant de 8 jours. Cinq injections de 35 centigrammes de « 914 » : la première le 27 juillet 1912, la dernière le 31 août. Complètement guérie après troisième injection. Elle a engraissé de 2 kilos en 15 jours.

Observation XXIX. — Marcelle D..., 14 ans. Première atteinte de chorée datant de un mois. Enfant pâle et très amaigrie, s'alimente très difficilement. Cinq injections de 35 centigrammes de « 914 » : la première le 3 août 1912, la dernière e 31 août. Encore quelques mouvements des deux mains après la quatrième injection ; très bon état général.

Observation XXX. — Roger C..., Première attaque de chorée datant de 3 semaines. Trois injections de 35 centigrammes de « 914 » : la première le 2 novembre 1912, la dernière le 16 novembre. Après la troisième piqûre, il n'existe plus aucun trouble moteur. L'enfant a augmenté de 1 kilo.

Observation XXXI. — Madeleine G..., 10 ans. Très forte chorée (première crise) datant d'une dizaine de jours. A eu trois injections de 35 centigrammes de « 914 » : la première, le 2 novembre 1912, la dernière le 16 novembre. Est actuellement très améliorée ; est encore en traitement.

Observation XXXII. — Marie L..., 16 ans et demi. Troisième attaque de chorée datant de 5 semaines. Vomissements, anorexie, grande anémie. Cinq injections de 25 centigrammes de « 606 » : la première le 16 mars 1912, la dernière le 20 avril. Et complètement guérie après la quatrième injection ; ne vomit plus, a retrouvé tout son appétit.

Observation XXXIII. — Olga A..., 8 ans. Chorée intense depuis 3 semaines. Cinq injections de 35 centigrammes de « 914 » : la première le 3 avril 1912, la dernière le 4 mai. L'agitation persiste encore après la quatrième injection, mais très diminuée ; il y a surtout une amélioration considérable de l'état général. Revue 8 jours après la cinquième injection : ne présente plus que quelques mouvements des lèvres et des mains.

Observation XXXIV. — Madeleine N... Chorée d'intensité moyenne, troisième crise ; se plaint surtout de céphalée. Quatre injections de 25 centigrammes de « 606 » : la première le 3 avril 1912, la dernière le 27 avril. Disparition de la céphalée dès la deuxième injection ; est complètement guérie à la quatrième injection ; l'appétit est complètement revenu.

Observation XXXV. — Maurice M..., 10 ans. Première attaque de chorée, datant de 15 jours, assez intense. Trois injections de « 606 » (15 centigrammes) et 2 de « 914 » (25 centigrammes), la première le 3 avril 1912, la dernière le 4 mai. Guérison à peu près complète au moment de la quatrième injection ; l'enfant a engraissé de près de 2 kilos.

Observation XXXVI. — Emilienne W.., 16 ans. Troisième attaque de chorée datant de un mois ; Wassermann négatif

dans le liquide céphalo-rachidien : les crises vont en augmentant d'intensité. Quatre injections de 25 centigrammes de « 606 »: la première le 2 mars 1912, la dernière le 23 mars. A eu une éruption scarlatiniforme après la deuxième injection, qui a duré 48 heures, avec température de 39°. Le traitement a été continué ; guérison complète après la quatrième injection.

Observation XXXVII. — Ernestine P... 16 ans. Deuxième attaque de chorée datant de un mois, d'intensité moyenne. Trois injections de « 606 » de 25 centigrammes : la première le 9 février 1912, la deuxième le 24 février. Guérison déjà presque complète au moment où est faite la troisième injection.

Observation XXXVIII. — Marie N... 12 ans et demi. Deuxième crise de chorée datant de 15 jours, à peu près localisée au côté droit, mais particulièrement intense. Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien. Quatre injections de 25 centigrammes de « 606 » : la première le 16 mars 1912, la dernière le 13 avril. Guérison complète après la troisième injection ; a beaucoup engraissé depuis le début du traitement ».

Observation XXXIX. — Alice S..., 9 ans et demi. Est actuellement en traitement. Première attaque de chorée datant de 15 jours. A eu deux injections de 25 centigrammes de 914, le 8 et le 16 novembre 1912. Est déjà considérablement améliorée.

## OBSERVATIONS PERSONNELLES

Observation XL. — Louise B..., 15 ans. Première attaque de chorée datant de un mois, d'intensité modérée ; Wassermann négatif dans le sang. Quatre injections de « 914 » correspondant, la première à 20 centigrammes, les autres à 30 centigrammes de « 606 » : la première le 15 décembre 1912, la dernière le 10 janvier 1913. Guérison après la quatrième injection ; la malade a engraissé de 1500 grammes depuis le début du traitement.

Observation XLI. — Arthur D..., 12 ans. Troubles nerveux depuis 3 ans, tremble davantage depuis 2 mois : c'est un type de chorée variable des dégénérés. Quatre injections de « 914 » correspondant, la première à 20 centigrammes, les autres à 25 centigrammes de « 606 » : la première le 15 décembre 1912, la dernière le 10 janvier 1913. Amélioration manifeste ; toutefois la guérison n'est pas complète.

Observation XLII. — Gabrielle G..., 20 ans. Hémichorée de Sydenham ; Wassermann négatif dans le sang. Six injections de « 914 » correspondant, les deux premières à 25 centigrammes, les autres à 30 centigrammes de « 606 » : la première le 21 décembre 1912, la dernière le 8 février 1913. Amélioration très nette après la troisième injection ; guérison après la sixième.

Observation XLIII. — Marthe L..., 23 ans. Hémichorée presque exclusive, datant de un mois. Cinq injections de «914» correspondant, la première à 25 centigrammes, les autres à 30 centigrammes de « 606 » : la première le 10 janvier 1913, la

dernière le 8 février. Amélioration considérable après la troisième injection ; guérison complète après la cinquième.

Observation XLIV. — Camille T... 12 ans ans et demi. Première attaque de chorée ayant débuté il y a un mois, avec phénomènes paralytiques ; a eu une petite hémiplégie à l'âge de 10 mois. Cinq injections de 914 correspondant, la première à 25 centigrammes, les autres à 35 centigrammes, de 606 : la première le 7 décembre 1912, la dernière le 10 janvier 1913 Complètement guérie après la cinquième injection ; l'enfant a engraissé de 2 kilos.

Obsepvation XLV. — Simonne B..., 9 ans et demi. Chorée, première crise. Six injections de 914 (2 de 0 gr. 15, une de 0 gr. 25, une de 0 gr. 30, une de 0 gr. 25 de 606, comme équivalence) : la première le 23 novembre 1912, la dernière le 28 décembre. L'enfant sort guérie.

Elle revient le 18 janvier 1913 : la chorée récidive. Quatre injections de 914 correspondant, la première à 20 centigrammes, les autres à 30 centigrammes de 606 ; la première le 18 janvie 1913, la dernière le 8 février. Guérison complète après la quatrième injection ; très bon état général.

Oservation XLVI. — Alice M... 17 ans. Chorée. Trois injections de « 914 » correspondant à 30 centigrammes de « 606 » la première le 10 janvier 1913, la dernière le 25 janvier. La malade, très améliorée, n'a pas continué le traitement.

Observation VLVII. — Lucienne A... 20 ans. Hémichorée de Sydenham. Deux injections de « 914 », le 10 et le 25 janvier 1913 correspondant à 30 centigrammes de « 606 ». Amélioration manifeste ; la malade n'a pas continué le traitement.

Observation XLVIII.—Jeanne L... 12 ans. Chorée variable des dégénérés. Quatre injections de « 914 » correspondant, la

première à 20 centigrammes, les autres à 30 centigrammes de «606» : la première le 25 janvier 1913, la dernière le 15 février. Les troubles moteurs sont améliorés ; la malade est en traitement.

Observation XLIX. — Jeanne B... 16 ans. Chorée. Quatre injections de «914» correspondant, la première à 25 centigrammes, les autres à 30 centigrammes de «606» : la première le 25 janvier 1913, la dernière le 15 février. La malade, encore en traitement, peut-être cependant considérée comme guérie.

Observation L. — Jeanne V... 24 ans. Chorée gravidique. Deux injections de «914» le 1 et le 8 février 1913, correspondant, la première à 20 centigrammes, la deuxième à 30 centigrammes de «606». Légère amélioration ; la malade n'a pas continué le traitement. Pas d'accidents à signaler.

Observation LI. — Jeanne L... 18 ans. Chorée. Deux injections de »914» le 8 et le 15 février 1913, correspondant, la première à 20 centigrammes, la seconde à 30 centigrammes de «606». Légère amélioration ; la malade est actuellement en traitement.

Observation LII. — Jeanne R... 15 ans. Chorée. Première injection de «914» le 15 février 1913, correspondant à 20 centigrammes de «606». On va poursuivre le traitement.

# CONCLUSIONS

1) Le Salvarsan et le Néosalvarsan agissent d'une façon remarquable dans la Chorée de Sydenham. Ils réduisent la durée de la maladie à trois ou quatre semaines et on a réussi à guérir des chorées rebelles à toute autre thérapeutique.

2) Le Néosalvarsan doit être préféré en raison de la simplicité de sa préparation et parce qu'il est mieux toléré que le Salvarsan.

3) La méthode de choix pour l'administration de ces médicaments est l'injection intraveineuse, qui seule, nous assure leur absorption rapide et intégrale et nous permet d'obtenir le maximum d'effet thérapeutique.

4) Les injections intraveineuses n'entraînent pas d'accidents locaux. Nous avons parfois noté des malaises à la suite de l'emploi du Salvarsan. mais ces malaises n'ont jamais revêtu un caractère de gravité. Le Néosalvarsan n'a jamais provoqué de phénomènes d'intolérance.

5) Les doses pour les choréiques sont 20 à 30 centi-

grammes de Salvarsan, 30 à 45 centigrammes de néo-salvarsan, et les injections sont pratiquées toutes les semaines. La guérison est complète en général après quatre ou cinq injections.

6) Le Salvarsan agit dans la chorée comme dérivé arsenical et non comme médicament antisyphilitique.

---

Vu : le Président de Thèse,
PIERRE MARIE.

Vu : Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
LIARD.

# BIBLIOGRAPHIE


Achard. — Traitement de l'angine de Vincent par les applications locales de « 606 » *Bulletin Ac. de Médecine*, 8 oct. 1912.

Babonnein. — Leçons sur la chorée (*Pédiâtrie prat.* 1912, n° 1). — Communication à la *Soc. Méd. des H.*, 6 déc. 1912.

Bayet. — Communication sur le « 914 » à *l'Ac. royale de Méd. de Belgique*, 28 sept. 1912.

Benno-Hahn. — Die Behandlung der Chorea minor durch Salvarsan, *Deutsche Med. Woch.* 1911 n° 34.

Benoist. — Médication cacodylique et son application à la thérapeutique infantile, tuberculose, chorée. *Thèse de Paris*, 1900.

Besredka. — Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par une combinoison sulfurée d'arsenic. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1899.

Von Bokay. — Erfolgreiche Behandlung von Chorea minor mit Salvarsan, *Deutsche Med. Wosch.* 1911 n° 3.

Broustail. — Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par le « 606 », *Thèse Paris* 1911.

Brückler. — Pathogénie de la fièvre consécutive aux injections de salvarsan, *Dermatologische Zeitschrift*, février 1912.

*Bulletin de la Société française de Dermat. et Syphiligraphie.* *9 janvier* 1913. — Discussion sur la pathogénie des accidents consécutifs aux injections de « 606 ».

*4 juillet* 1912. — Discussion sur le néosalvarsan.

*Bulletin gén. de Thérapeutique.* 28 février 1912. Les récentes publications sur le traitement de la syphilis par le « 606 ».

Castaigne et Gouraud, — Valeur thérapeutique du « 606 » dans les maladies non syphilitiques, *Journal méd. français*, 15 oct. 1911.

Castelli. — Recherches expérimentales sur la toxicité du néosalvarsan. *Zeitschrift für Chemoterapie*, 1912, tome I, fasc. 3.

Caussade et Regnard. — Action du « 606 » sur le rein, *Bullet. de la Soc. Méd. des Hôp.* 10 fév. 1911.

Comby. — Les relations pathogéniques de la chorée de Sydenham. *Progrès Médical.* 21 avril 1888.

— Traitement de la chorée par l'arsenic *Bul. Méd.* 30 août 1896.

Cougnot. — Traitement de la chorée par les arsenicaux à haute dose. *Thèse de Paris*, 1895.

Darier et Leredde. — Accidents consécutifs aux injections de néosalvarsan. *Bullet. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.* 7 nov. 1912.

Detcheff. — Traitement de la chorée par le cacodylate de soude. *Thèse de Lyon,* 1901.

Dormoy. — Traitement de la chorée par la scopolamine. *Thèse de Paris,* 1910.

Dufour et Loir. — Hémichorée guérie par le « 606 ». *Commun. à la Soc. de Neurol.*, 7 déc. 1911.

Emery. — Du rôle pathogène des impuretés de l'eau distillée. *Bullet. de la Soc. fr. de Dermat. et Syph.*, 6 juin 1912.

— La méthode d'Ehrlich. *Conférence faite à la Polyclinique Rothschild*, le 25 mars 1911.

— Comment doit être préparée l'injection de salvarsan. *La Clinique*, 3 nov. 1911.

— Les neurorécidives dans la salvarsanothérapie. *La Clinique*, 15 mars 1912.

— Appréciations sur le « 914 » : *La Clinique*, 2 août 1912.

Fabel. — Des principales médications, et en particulier de l'arsenic et du tartrestibié, dans les cas graves de chorée de Sydenham. *Thèse de Paris*, 1902.

Francioni et Menabuoni. — Recherches sur la réaction de Wassermann chez les enfants. Communic. au Congrès italien de Pédiâtrie (Palerme, avril 1911. *In Pédiâtrie prat.*, 25 avril 1912.

Garcin. — Le « 606 » ; applications et technique. *Thèse de Paris*, 1911.

Gaucher et Guggenheim. — Y a-t-il une accoutumance à l'arsenobenzol ? *Bull. de la Loi Méd. des Hôp.*, 17 fév. 1911.

Armand Gautier. — Communication sur le cacodylate de soude *Bull. Acad. de Méd.* ; 2 et 9 juill. 1901, 11 fév. 1902.

Geley. — Note sur l'administration du « 606 » par la voie rectale. *Journal de Med. et de Chir. prat.*, 25 nov. 1911.

Gellé. — Valeur de la médication arsenicale dans la chorée. *Thèse Paris* 1860.

H. Grenet. — L'origine syphilitique de la chorée de Sydenham, *Bull. de la Soc. Med des H.*, 17 *janvier* 1913.

H. Grenet et P. Loubet. — Des signes organiques de la chorée de Sydenham. *Revue neurologique*, 15 déc. 1912.

Guénot. — Contribution à l'étude du « 606 » *Thèse de Paris* 1912.

Habar. — Etude clinique de la médication cacodylique chez les enfants. *Thèse de Paris* 1901.

Hainis. — Emploi du « 606 » dans la chorée *Orosi Hetilap*, 1911 n° 21.

Hudelot et Montlaur. — Communication à la *Soc. fr. de Derm. et Syph.* 6 juin 1912,

Hutinel. — Article Chorée *Traité des mal. de l'enfance.*

Ingelrans. — L'hérédo-syphilis du système nerveux. *Gaz. des Hôp.*, 21 et 38 mai 1904.

Jacquet. — Amélioration remarquable d'un syphilitique tuberculeux par le « 606 » *Bull. de la Soc. Méd. des H.*,1911.

Jacquet et Debat. — Essai sur l'action trophique du mercure et du « 606» dans la syphilis. *Annales de Dermat. et Syphil.*, tome II, août-sept. 1911.

Jeannin. — Le « 606 » en obstétrique. *Press méd.*, 6 janv. 1912.

Johannidès. — Die Wirkung des Salvarsan auf die Bilharzia *Deutche Med. Woch.*, 1911 n° 34.

Klemperer et Woita. — Action du « 606 » dans la scarlatine *Therapie del Gegenwart*, mai 1912.

Leroux. — Nature et étiologie de la chorée. *Revue mens. des mal. de l'enfance*, juin 1890.

Lesboussart. — Les accidents du traitement arsenical dans la chorée. *Thèse de Paris*, 1908.

Lévy. — Traitement de la chorée par l'arsenic associé aux corps gras. *Thèse de Lyon*, 1899.

Lévy. — Accident mortel consécutif à une injection de « 606 » *Annales des mal. vénériennes*, oct. 1912.

Lévy-Bing, Roger et Doereux. — Accidents nerveux tardifs con-

consécutifs à l'emploi du « 606 ». *Annales des mal. vénériennes*, nov. 1911.

Long. — Valeur comparative de la médication stibiée et de la médication arsenicale dans le traitement de la chorée. *Th. de Paris*, 1860.

Marfan. — Etiologie et pathogénie de la chorée, *Semaine méd.* 1897, p. 153.

Pierre Marie et Chatelin. — Communication sur le traitement de la chorée par le « 606 » et le « 914 ». *Bull. Ac. de Méd.*, 10 déc. 1912.

Marinesco. — Traitement de la chorée de Sydenham par les injections intrarachidiennes de sulfate de magnésie, *Semaine méd.*, 19 nov. 1908.

L. Martin et Darré. — Traitement de la syphilis par les injections intraveineuses de « 606 ». *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 4 nov. 1910.

Mayerhofer. — Ueber die günstige thérapeutique Becinflussung eines chronischen Falles von schwerer Chorea minor in Kindesalter dur Salvarsan *Wiener klin. Woch.* 1911, p. 976.

Milian. — Les doses de « 606 ». *Paris médical*, 1911.

Accidents dus au « 606 » *Soc. de l'Internat*, 22 févr. 1912.

Le lien d'injection du « 606 » insoluble *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.* 4 nov. 1910.

Précautions nécessaires à l'administration du « 606 ». *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 24 nov. 1911.

Discussions sur l'origine syphilitique de la chorée de Sydenham. *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.* 28 juin, 5 juill., 29 nov. et 6 déc. 1912.

Molbert. — Traitement du typhus récurrent par le « 606 ». *Th. de Montpellier* 1911.

Mouriquand, Morel et Policard. — Communication à la *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 4 juin 1912.

Pawlow. — Le « 606 » dans la chorée, *Roussky Vratch*, 28 avril 1912.

Payan et Mattei. — La chorée de Sydenham, *Gaz. des Hôp.*, 16 et 23 nov. 1912.

Pépin. — Pharmacologie du « 606 ». *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1er et 16 mars 1912.

Percussia. — Un cas d'anémie splénique de l'adulte traitée par le « 606 », *Munch. Med. Woch.* 1912, n° 27.

Pilliot. — Chorée de Sydenham et beurre arsenical. *Thèse de Lyon*, 1904.

Pomel. — De la médication arsenicale dans le traitement de de la chorée, *Thèse de Paris*, 1879.

Porot. — Le traitement arsenical de la chorée, *Gaz. des Hôp.*, 2 juin 1906.

del Pozo. — Traitement de la chorée par l'arsenic à hautes doses, *Thèse de Paris*, 1898.

Queyrat et Bouttier. — Communication sur le néosalvarsan, *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 10 mai 1912.

Richaud. — *Précis de thérapeutique et de pharmacologie*, 1911, 2e édition.

Prizat. — Syphilis du mari communiquée à la femme. *Annales des maladies vénériennes*, août 1912, p. 569.

F. Rose. — Le signe d'Argyll dans les affections non syphilitiques, *Semaine méd.*, 1912, p. 569.

Salinger. — Salvarsan bei Chorea minor, *Munch Med. Woch.* 1912, n° 25.

Sicard et Leblanc. — Du rôle pathogène des impuretés de l'eau distillée dans des appareils en cristal, *Bul. de la Soc. méd. des H.*, 11 juillet 1912.

J. Simon. — L'arsenic, *Progrès Méd.*, oct. 1879.

Szametz. — Salvarsan bei Chorea minor. *Munch. med Woch.* 1912, n° 43.

Wechselmann. — Traitement de la syphilis par le « 606 ».

Weil, Morel et Mouriquand. L'absorption rectale du « 606 » chez l'enfant. *Bul. de la Soc. méd. des H. de Lyon*, 25 juin 1912.

Weil, Mouriquand et Goyet. — Amélioration remarquable d'une chorée grave et rebelle traitée par les injections rectales de salvarsan, commun. à la *Soc. de Pédiâtrie*, 15 oct. 1912, voir *Annales de Méd. et Chir. infantiles*, 1 déc. 1912.